Versuche zur Synthese neuer Psychopharmaka:

Chinazoline
und
Thioxantheno-1,4-diazepine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Dusemund

aus München

Berlin 1970

Versuche zur Synthese neuer Psychopharmaka:

Chinazoline
und
Thioxantheno-1,4-diazepine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Dusemund

aus München

Berlin 1970

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. F. Eiden möchte ich für die großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit herzlich danken.

Von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Freien Universität Berlin als

Dissertation angenommen am 18.4.70

Tag der mündlichen Prüfung: 13.7.70

Tag der Promotion: 13. JULI 1970

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr.-Ing. G. Manecke

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	5
2.	Problemstellung	18
3.	Umsetzungen von 2-Halogenmethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxiden mit CH-aciden Verbindungen	19
4.	Darstellung und Eigenschaften von 3,4-Dihydro-2H-thioxantheno (1,9-ef)-1,4-diazepinen	41
5.	Konformationsanalyse von Thioxantheno-1,4-diazepinen	85
6.	Reaktionen von 1-Aminothioxanthon-Derivaten mit Formamid und Ameisensäure	98
7.	Pharmakologische Untersuchungsergebnisse	101
8.	Zusammenfassung	102
	Experimenteller Teil	105

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546511_0004

1. EINLEITUNG

1.1. 1952 entdeckten Delay und Deniker[1], daß das Phenothiazin-Derivat Chlorpromazin psychotrope Wirkung besitzt und zur Behandlung von Angst-, Unruhe- und Wahnzuständen geeignet ist. Kurze Zeit später berichtete Weber[2] über ähnliche Eigenschaften des Rauwolfia-Alkaloids Reserpin. Diese Beobachtungen eröffneten in der Therapie psychotischer Zustände neuartige Aspekte. Die bisher üblichen, meist wenig erfolgreichen, psychiatrischen Behandlungsmethoden wurden durch eine Psychopharmakotherapie ergänzt oder ersetzt.

1.2. Man kann Psychopharmaka nach klinischen Gesichtspunkten unterteilen[3] in:

1. Tranquilizer (bei psychischen Störungen)
2. Thymoleptica (bei Depressionen)
3. Neuroleptica (bei Psychosen)

1.2.1. Die Tranquilizer, auch Ataraktika genannt, lassen sich aufgrund ihrer chemischen Struktur zu folgenden Gruppen zusammenfassen:

a) Glykol-Derivate
b) Carbinole
c) Diphenylmethan-Derivate
d) 1,4-Benzodiazepin-Derivate

1.2.2. Seit der Entdeckung der psychopharmakologischen Wirkung der 1,4-Benzodiazepine sind zahlreiche Verbindungen

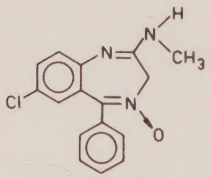
---

1) J.Delay, P.Deniker und J.M.Harl, Ann. med. psychol., Paris 110/2, 112 (1952)
2) E.Weber, Schweiz. med. Wschr. 83, 968 (1954)
3) Zur Klassifizierung der Psychopharmaka siehe: G.Ehrhart und H.Ruschig: Arzneimittel Bd. 1, S. 617 (1968) Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.

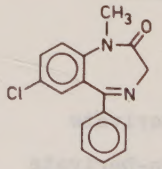
dieser neuen Stoffklasse dargestellt und klinisch geprüft worden. In Tabelle 1 sind die zur Zeit im Handel befindlichen Benzodiazepine mit ihrer chemischen und allgemeinen Bezeichnung aufgeführt.

	Chemische Bezeichnung	Intern. Bez.	Handels-name
A	7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid	Chlordiaz-epoxid	Librium
B	7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	Diazepam	Valium
C	7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1,3-di-hydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	Oxazepam	Adumbran
D	1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	Nitrazepam	Mogadan
E	7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin	Medazepam	Nobrium
F	7-Chlor-1,3-dihydro-3-carboxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	Chlorazepate	Tranxene

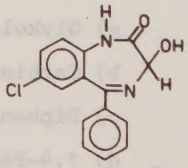
Tabelle 1



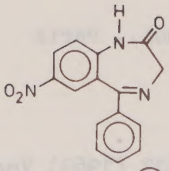
A, Librium®



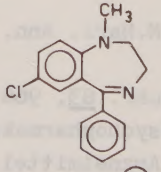
B, Valium®



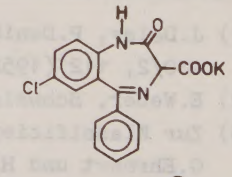
C, Adumbran®



D, Mogadan®

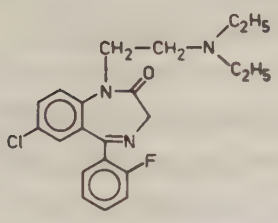


E, Nobrium®

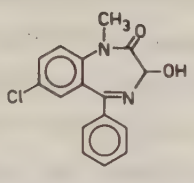


F, Tranxene®

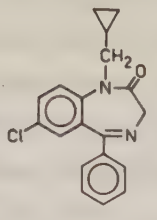
Die Benzodiazepine G, H und J werden z.Z. klinisch getestet.



G, Ro 5-6901



H, Temazepam



J, Prazepam

1.3. Die Wirkung der Tranquilizer läßt sich gegen die der Neuroleptica und Thymoleptica nicht scharf abgrenzen. Charakteristisch für die Tranquilizer ist jedoch, daß sie entspannend und beruhigend, aber nicht hypnotisch wirken[3].

1.3.1. Eine Anzahl von 1,4-Benzodiazepinen z.B. Librium, Valium, Adumbran und Nobrium zeigen angstlösende, muskelrelaxierende und antiepileptische Wirkung[4,5]. Der therapeutische Effekt beruht auf einem Angriff am Limbischen System[6].
Librium eignet sich wegen seiner muskelrelaxierenden Wirkung in Kombination mit dem Benzilsäureester Clidiniumbromid zur Behebung spastischer Beschwerden des Verdauungstraktes (Librax^{R}).

Zusammenfassung über die Chemie und Pharmakologie der 1,4-Benzodiazepine siehe:

4) L.H.Sternbach, L.O.Randell und S.Gustafson, "Psychopharmakological Agents", M.Gordon, Vol. 1-4, Academic Press New York/London, 1968, S.137

5) L.H.Sternbach, L.O.Randell, R. Banziger und H.Lehr, "Medicinal Research Series", Vol.2, "Drugs Affecting the Central Nervous System", A.Burger, Ed., Marcel Dekker Inc., New York, 1968,237

6) P.Hummel und A.Pletscher, Praxis (Schweiz) 53, 1366 (1964)

Mit Östrogenen kombiniert wird Librium (Menrium^{R}) bei klimakterischen Beschwerden erfolgreich angewandt. Limbatril F^{R}, zusammengesetzt aus Librium und Amitriptylin, einem Thymolepticum, wird zur antidepressiven Behandlung verabreicht. Valium, der z.Zt. am meisten verwendete Tranquilizer, zeigt neben seiner Wirkung gegen psychische Störungen auch einen deutlich antiepileptischen Effekt. Adumbran ähnelt in seiner Wirkung dem Valium, ist aber nicht so toxisch. Nobrium kann wegen seiner auffallenden angstlösenden und gering sedierenden Wirkung auch als Thymolepticum verwendet werden[7,8]. Im Gegensatz dazu zeigt Mogadan einen ausgeprägten schlafanstoßenden Effekt, besitzt jedoch keine angstlösenden Eigenschaften, die für die anderen Benzodiazepin-Derivate typisch sind. Es findet auch als Euhypnicum Verwendung[9]. Tranxene eignet sich zur Behandlung von psychoneurotischen Beschwerden und Depressionen[10]. Das unter der Bezeichnung Ro 5-6901 klinisch geprüfte Benzodiazepin[11] soll ebenso wie das Temazepam[12] hypnotische Wirkung zeigen. Prazepam soll beruhigend, muskelrelaxierend und antiepileptisch wirken[13].

Vergleichende Untersuchungen über das Wirkungsprofil einiger Benzodiazepine sind in Tabelle 2 zusammengefaßt[8] .

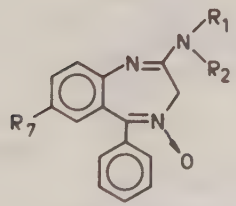
---

7) H.Leube, Arzneim.-Forschg 18, 1566 (1968)
8) F.Reimer, Arzneim.-Forschg. 18, 1568 (1968)
9) J.G.Munoz und A.Levitas, Arzneim.-Forschg. 15, 1118 (1965)
10) ÖAZ 11, 168 (1969)
11) H.Jick, Curr.therap.Res., 9, 355 (1967)
12) C.Maggini, M.Murri und G.Sacchati, Arzneim.-Forschg. 19, 1647 (1969)
13) F.J.Dicarlo, M.C.Crew, M.D.Melgar und L.J.Haynes J. pharmac. Sci. 58, 960 (1969)

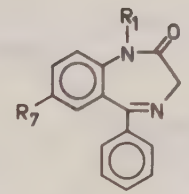
	Chlor-diazepoxid	Diazepam	Nitrazepam	Medazep.
Angstlösend	+ + +	+ +	+	+ + +
Sedierend	+ +	+ + +	+ + +	+
Schlafanstoßend	+ +	+ + +	+ + +	+ +
Muskelrelaxierend	+	+ + +	+	+
Antiepileptisch	+	+ + +	+ + +	+

Tabelle 2

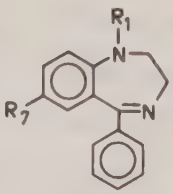
1.3.2. 5-Phenyl-1,4-benzodiazepine können formal in drei Gruppen unterteilt werden. Typ I ist durch eine N-Oxid-Funktion in 4-Stellung und eine Amidinstruktur gekennzeichnet, Typ II durch eine cyclische Amidstruktur, Typ III durch eine Diaminoäthanstruktur.



Typ I



Typ II



Typ III

Untersuchungen über die Beziehung zwischen der chemischen Struktur und der biologischen Aktivität von Derivaten des Typs II haben zu folgenden Ergebnissen geführt[5]:

(1) Entscheidenden Einfluß übt der Substituent in 7-Stellung aus. Cl-, CN-, NO_2-, CF_3- Substitution hat eine erhebliche Wirkungssteigerung zur Folge.

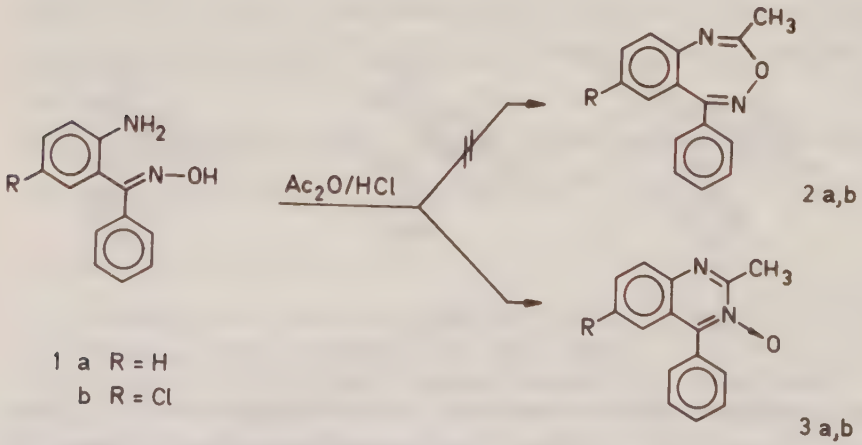
(2) Eine Phenyl-oder Pyridylgruppe in 5-Stellung erhöht die Aktivität.

(3) Die Einführung einer Methylgruppe in 1-Stellung bewirkt eine auffallende Wirkungssteigerung.

(4) Fluor-Substitution in 2'-Stellung erhöht die Aktivität beträchtlich.

(5) Die Reduktion der 4,5-Doppelbindung vermindert die Aktivität erheblich.

1.4. 1959 identifizierten Sternbach u. Mitarb.[14] das durch Umsetzung von 2-Amino-5-chlor-benzophenon-oxim **1 b** mit Acetanhydrid und Chlorwasserstoff erhaltene Reaktionsprodukt als 2-Methyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (**3 b**) und korrigierten damit die bisher formulierte Struktur eines 3,1,4-Benzoxdiazepins (**2 b**)[15].



1 a R = H
b R = Cl

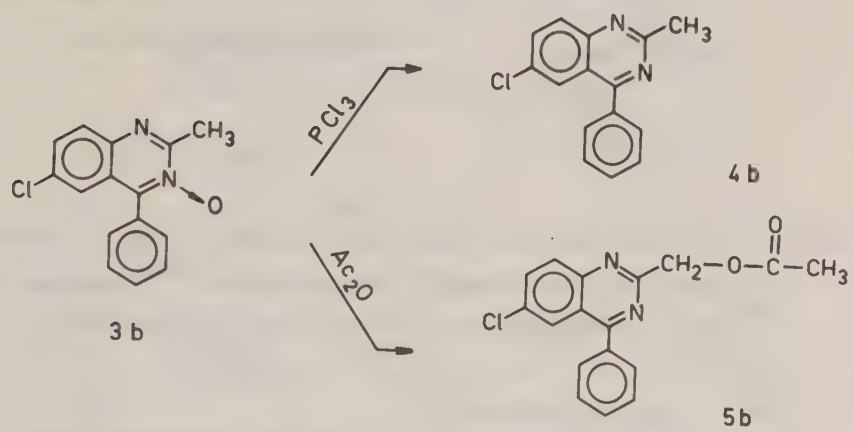
---

14) L.H.Sternbach, S.Kaiser u. E.Reeder, J.Amer.chem.Soc. 82, 475 (1960)

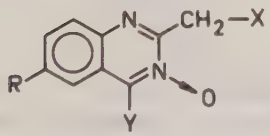
15) A.Bischler, Ber.dtsch.chem.Ges. 26, 1891, 1901 (1893)
W.Ried und P.Stahlhofen, Chem.Ber. 87, 1814 (1954)

Beweisend für die N-Oxid-Struktur von **3b** ist vor allem:

1. die leichte Reduzierbarkeit mit Phosphortrichlorid[16,17] zu 2-Methyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (**4b**).
2. die Umlagerung mit Acetanhydrid[18] zu 2-Acetoxymethyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (**5b**)- im Sinne einer Polonovski-Reaktion.



1.4.1. Chinazolin-3-oxide der allgemeinen Formel **6** können sich mit Basen in 1,4-Benzodiazepine **7** umlagern[19,20] .



6

X: Cl,Br, SO_2CH_3

Y: H,Alkyl,Cycloalkyl,Phenyl, 2(4)-pyridyl,2-Thienyl

R: H,Alkyl,Halogen,NO_2,CN,CF_3 u.a.

16) M. Hamana, Yakugaku Zasshi 71, 263 (1951)

17) E. Ochiai, "Aromatic Amine Oxides", Elsevier Publishing Comp. Amsterdam/London/New York 1967

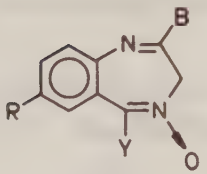
18) V.Boekelheide u. W.J.Linn, J.Amer.chem.Soc. 76, 1286 (1954)

Zusammenfassende Literatur über die Chemie der 1,4-Benzodiazepine:

19) S.J.Childress u. M.I.Gluckmann, J.pharmac.Sci. 53, 577 (1964)

20) G.A.Archer u. L.H.Sternbach, Chem.Reviews 68, 747 (1969)

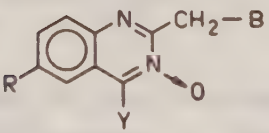
1.4.1.1. Mit Ammoniak oder primären aliphatischen Aminen[21], Hydrazin[22], Natriummethylat[23] und Natrium- oder Kal.-hydroxid[24,25] gelangt man von **6** ausgehend zu Derivaten vom Typ I.



B: NH_2, $NHCH_3$, $NHNH_2$, OCH_3, OH

7

1.4.1.2. Schwache Basen wie Anilin und sekundäre Amine[26] mit Ausnahme von Dimethylamin[27] und Pyrrolidin[28] reagieren mit **6** zu 2-methylsubstituierten Chinazolin-3-oxiden.



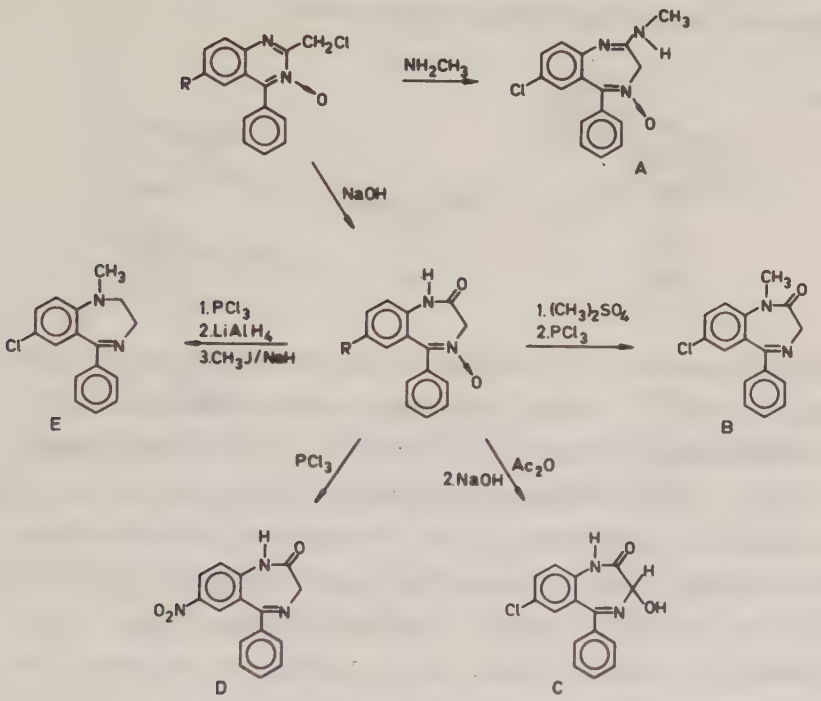
B: Anilino, Morpholino usw.

8

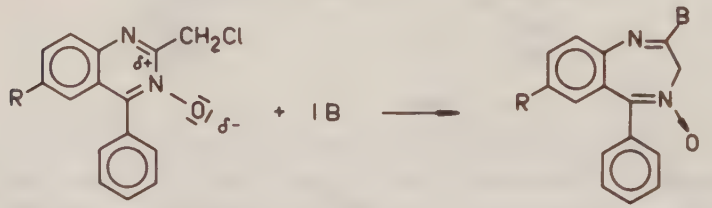
---

21) L.H.Sternbach und E.Reeder, J.org.Chemistry 26, 1111 (1961)
22) M.E.Derieg, R.I.Freyer und L.H.Sternbach, J.chem.Soc.(London), Sect.C 1968, 1103
23) Neth. Pat. 6412484; ref. in C.A. 63, 13298 (1965)
24) L.H.Sternbach und E.Reeder, J.org.Chemistry 26, 4936 (1961)
25) S.C.Bell, T.S.Sulkowski, C.Gochmann und S.J. Childress J.org.Chemistry 27, 562 (1962)
26) S.C.Bell, C.Gochmann, und S.J.Childress, J.med.pharm.Chem. 5, 63 (1962)
27) S.Farber, H.M.Wuest und R.I.Meltzer. J.med.Chem. 7, 235 (1964)
28) Neth. Pat. 6413180; ref. in C.A. 63, 14890 (1965)

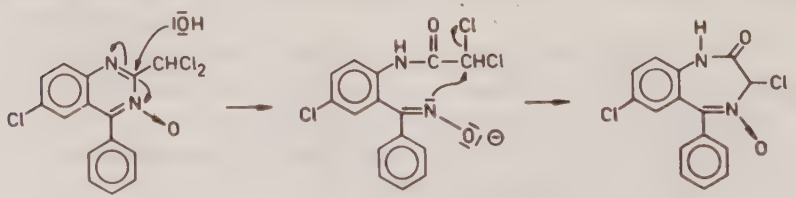
1.4.1.3. In folgendem Formelschema werden, ausgehend von verschieden substituierten 2-Chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxiden, die Reaktionsschritte angegeben, die zur Darstellung der handelsüblichen Produkte (**A** - **E**) führen können.



1.4.1.4. Der Mechanismus der Ringerweiterung von Chinazolinen zu Diazepinen vom Typ I ist häufig diskutiert worden[4,19]. Durch den Einfluß der N-Oxid-Gruppe wird eine positive Ladung am C-2-Atom induziert, so daß Basen nukleophil angreifen können. Unter Abspaltung von Chlorid-Ionen und gleichzeitigem Angriff der C_2-N_3-Bindungselektronen am Methylenkohlenstoff erfolgt die Bildung des siebengliedrigen Ringsystems.



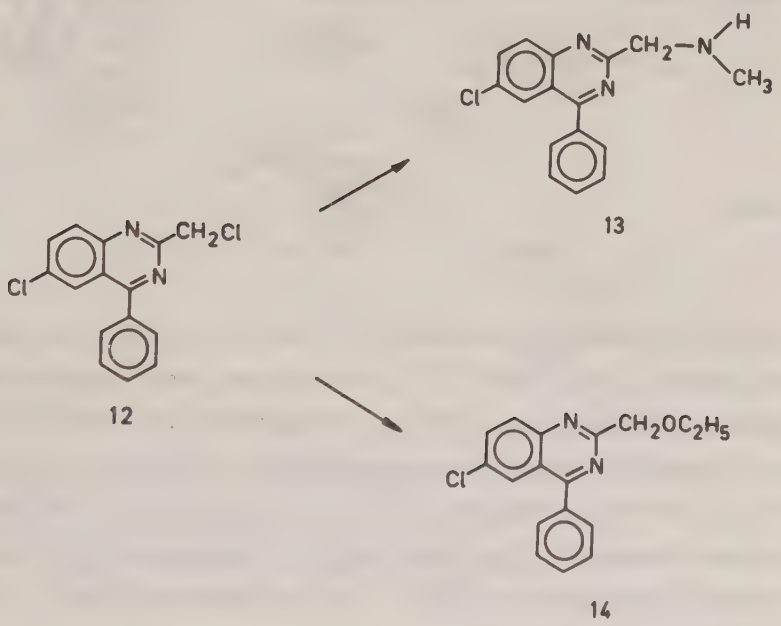
Exakte Aussagen über den Mechanismus der Ringerweiterung machten Stempel u. Mit.[29]. Ihnen gelang es, bei der Umlagerung von **9** mit Natronlauge, 2-(2,2-Dichloracetamido)-5-chlor-benzophenon-anti-oxim (**10**) als Zwischenprodukt zu isolieren, das bei weiterem Behandeln mit OH-Ionen zu **11** cyclisierte. Aufgrund dieser Untersuchungen formuliert man primär einen nukleophilen Angriff am C-2-Atom mit anschließender Ringöffnung zum anti-Oxim **10**, das dann unter intramolekularer N-Alkylierung und Abspaltung von Chlorid-Ionen zu **11** cyclisiert.



9 10 11

29) A.Stempel,E.Reeder u. L.H.Sternbach, J.org.Chemistry 30, 4267 (1965)

1.4.1.5. Daß die N-Oxid-Funktion erforderlich ist zur Ringerweiterung, läßt sich beweisen. 6-Chlor-2-chlormethyl-4-phenyl-chinazolin **(12)** gibt mit Methylamin unter den üblichen Bedingungen nur das normale Substitutionsprodukt **13** [26], mit Natriumhydroxyd in Äthanol entsteht 6-Chlor-2-äthoxymethyl-4-phenyl-chinazolin **(14)** [25].

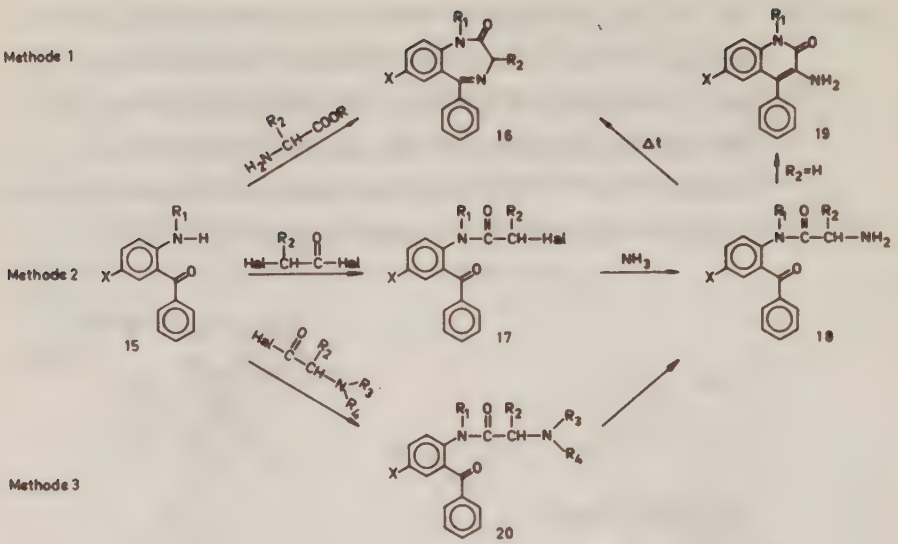


1.4.2. Drei Verfahren, die von substituierten 2 -Aminobenzophenonen ausgehen, sind zur Darstellung der Benzodiazepine vom Typ II geeignet.

Nach Methode 1 werden aus Aminobenzophenonen und Glycinestern direkt 1,4Benzodiazepin-2-one in 10-60 proz. Ausbeute erhalten[30].

---

30) L.H.Sternbach, R.I.Freyer, W.Metlesics, E.Reeder, G.Sach, G.Saucy und A.Stempel, J.org.Chemistry 27, 3788 (1962)

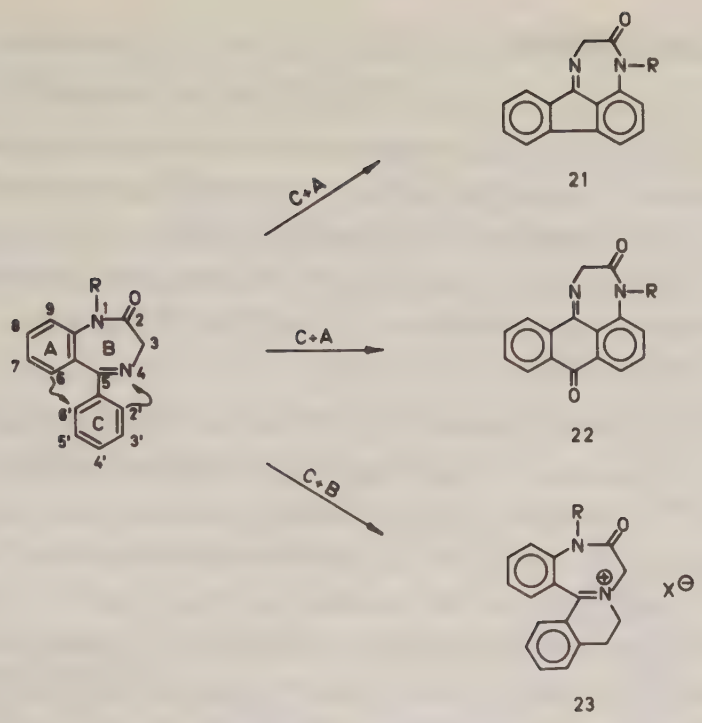


Bessere Resultate liefert Methode 2, die in 3 Stufen zum gewünschten Produkt **16** führt[25,30]. Nicht selten werden nach dieser Methode Aminochinolone **19** als Nebenprodukt isoliert[25,30,31]. Nach Methode 3 werden Aminosäurehalogenide, die auf vielfältige Weise geschützt werden können[20], zur Acylierung der Aminobenzophenone eingesetzt. Die Abspaltung der Schutzgruppe führt zu Aminoacetamido-benzophenonen **18**, die in bekannter Weise in **16** übergeführt werden können.

1.4.3. Durch Verknüpfung des Ringes C mit Ring A oder B entstehen tetracyclische 1,4-Diazepine. Die Synthese der Ringsysteme **21** und **22** gelingt nach den im Abschnitt 1.4.1.1. und 1.4.2. beschriebenen Verfahren.

---

31) R.I.Freyer, B.Brust u. L.H.Sternbach, J.chem.Soc. (London) 1964, 3097



21: Fluoreno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on[34,35)]

22: Anthra(1,9-ef)-1,4-diazepin-3,8-dion[36)]

23: Isochino(2,1-d) (1,4)-benzodiazepin-6-on[32,33)]

---

32) M.Müller und P.Zeller, Helv.chim.Acta 49, 1223 (1966)

33) H.Ott, G.E.Hardtmann, M.Denzer, A.J.Frey, J.med.Chem. 11, 777 (1968)

34) Neth. Pat. 6508663; ref. in C.A. 64, 15904 e (1966)
Brit. Pat. 1120462; ref. in C.A. 69, 87027 k (1968)

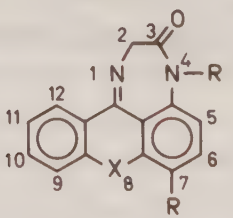
35) O.Hromatka, M.Knollmüller u. K.H.Maier, Mh.Chem. 98, 679 (1967)

36) O.Hromatka, M.Knollmüller u. K.H.Maier, Mh.Chem. 98,1537 (1967)

2. PROBLEMSTELLUNG

2.1. Im Gegensatz zu häufig durchgeführten Umsetzungen von 2-Chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxiden mit Donator-nukleophilen (OH, OR, NH_2R) sind Reaktionen mit Akzeptornukleophilen (z.B. Anionen von CH -aciden Verb.) bisher nicht beschrieben worden. Deshalb interessierte es mich, derartige Reaktionen durchzuführen und die Struktur der erwarteten Kondensationsprodukte aufzuklären.

2.2. Da einerseits bekannt ist, daß Derivate tetracyclischer 1,4-Diazepine psychopharmakologische Wirkung entfalten können[32-34], andererseits Thioxanthen-Derivate neuroleptische Wirkung zeigen[3], plante ich die Synthese eines Ringsystems, in dem die Ringe A und C in 6-6' Stellung über eine Schwefel-, Sulfoxid-oder Sulfonbrücke miteinander verknüpft sind. Dieses neue, tetracyclische Ringsystem stellt eine Kombination eines Thioxanthensystems mit einem 1,4-Diazepinsystem dar und ist somit eine als Thioxantheno (1,9 -ef) -1,4-diazepin zu bezeichnende Stoffklasse[37].



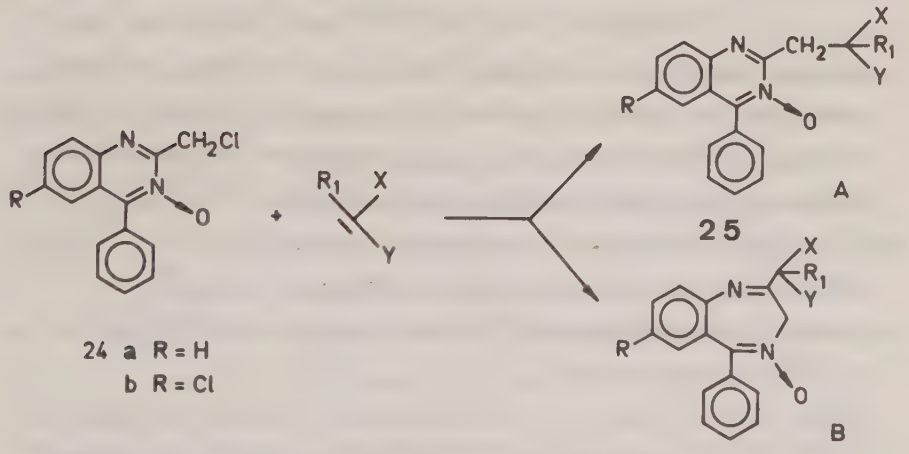
X = S, SO, SO_2

---

37) Benennung und Bezifferung der 1,4- Benzodiazepin- und Thioxanthon - Derivate siehe:
A.M. Patterson, L.T. Capell und D.F. Walker, "The Ring Index", American Chemical Society, 2. Auflage, 1960, S. 235 und 468

3. Umsetzungen von 2-Halogenmethyl -4-phenyl-chinazolin-3-oxiden mit CH-aciden Verbindungen.

3.1. Beim Behandeln von 2-Chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid mit dem Anion einer CH-aciden Komponente ist die Bildung von 2 isomeren Reaktionsprodukten denkbar: Einerseits könnte durch nukleophile Substitution am Methylenkohlenstoffatom ein Kondensationsprodukt A mit Chinazolinstruktur entstehen, andererseits würde ein nukleophiler Angriff am C-2-Atom unter folgender Ringerweiterung zu einem isomeren Produkt B mit 1,4-Benzodiazepinstruktur führen.



24 a R = H
b R = Cl

Der nukleophile Charakter des Anions und besonders sterische Momente beeinflussen den Ablauf der Reaktion. So konnten Farber u. Mit.[27] bei der Umsetzung von **24 b** mit Dimethylamin sowohl das substituierte Chinazolin-3-oxid als auch das isomere 1,4-Benzodiazepinderivat isolieren. Unter den gleichen Bedingungen erhielten sie aus Diaethylamin und **24 b** jedoch nur das entsprechend substituierte Chinazolin -3-oxid. Da beide Amine sich in ihrer

Basizität nicht wesentlich unterscheiden[38], kann vermutlich nur eine sterische Hinderung durch die Äthylgruppen des Diäthylamins die Ursache dafür sein, daß ein Angriff am C-2 Atom und die damit verbundene Umlagerung nicht erfolgt.
Die Carbanionen CH-acider Verbindungen besitzen ein verhältnismäßig großes Volumen,und man kann daher erwarten, daß die Bildung von Kondensationsprodukten mit Chinazolinstruktur mehr begünstigt ist als die der isomeren Produkte mit Benzodiazepinstruktur.

3.1.1. Durch Erhitzen äquimolarer Mengen **24 a** und Natrium-methylmalondiäthylester in Äther (Methode A) ließ sich in 60 proz. Ausbeute eine farblose kristalline Verbindung **25 a** gewinnen. Das IR-Spektrum zeigt bei 1750 und 1720/cm zwei Estercarbonylbanden und bei 1605 und 1550/cm scharfe Peaks geringer Intensität, die auch im Spektrum der Ausgangsverbindung auftreten. Im "fingerprint"-Bereich fällt eine scharfe und starke Bande bei 1300/cm auf, die für aromatische N-Oxide charakteristisch ist[14,39]. Da die für 1,4-Benzodiazepine typische intensive Bande bei 1620 -1605/cm, die immer von einem Peak mittlerer Intensität um 1590-1580/cm begleitet wird[20], fehlt, spricht das IR-Spektrum für die Chinazolin-Struktur.
Im NMR-Spektrum (Abb. 1) erscheinen die Protonen der Äthoxycarbonylgruppe als Triplett bei 1,3 und als Quartett bei 4,26 ppm (J=7 Hz). Bei 1,77 ppm wird ein Singulett für die drei Methylprotonen und bei 7,3-7,9 ppm ein Multiplett für 9 aromatische Pro-

---

38) P.Sykes, Reaktionsmechanismen d.org. Chemie,Verlag Chemie 1967
39) R.H.Wiley und S.C.Slymaker, J.Amer.chem.Soc. 79, 2233 (1957), haben Pyridin- und Pyrimidin-N-oxide IR-spektroskopisch untersucht und ordnen einer starken Bande im Bereich von 1300-1255/cm der N-O-Absorption zu.

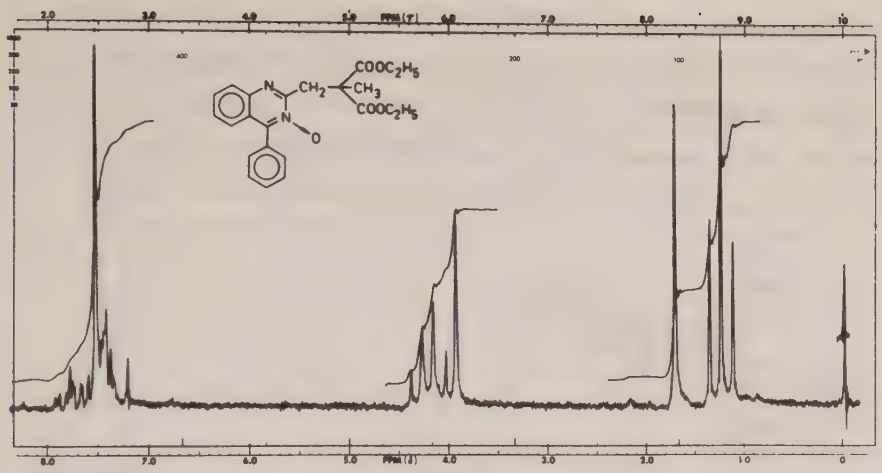
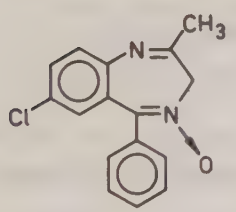


Abb. 1 : NMR-Spektrum von 25 a in $CDCl_3$

tonen registriert. Die chemische Verschiebung der Methylenprotonen, die bei 3,98 ppm als Singulett auftreten, spricht eher für eine Formulierung nach A. Die bei Benzodiazepinen im Ring befindliche CH_2-Gruppe sollte bei tieferem Feld absorbieren, z.B. zeigt das Spektrum des 7-Chlor-2-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxids (**26**) für die Methylenprotonen ein Singulett bei 4,43 ppm[40] .



26

Strukturbeweisend ist das UV-Spektrum (Abb. 2). Das Spektrum des Kondensationsproduktes mit Maxima bei 225,264,310 und 358 nm zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf wie das Ausgangsprodukt **24 a** und ist nur mit der Chinazolinformel vereinbar. Vergleichsweise zeigen die Spektren von Verbindungen mit 1,4-Benzodiazepinstruktur, wie das

---

40) G.F.Field, W.J.Zally und L.H.Sternbach, J.Amer.chem.Soc. 89, 332 (1967)

7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid[41] mit Maxima bei 245 und 263 nm und einer Schulter um 340 nm und Verbindung **26** mit Maxima bei 222 und 278 nm und einer Schulter bei 307 nm[40], einen deutlich abweichenden Kurvenverlauf.

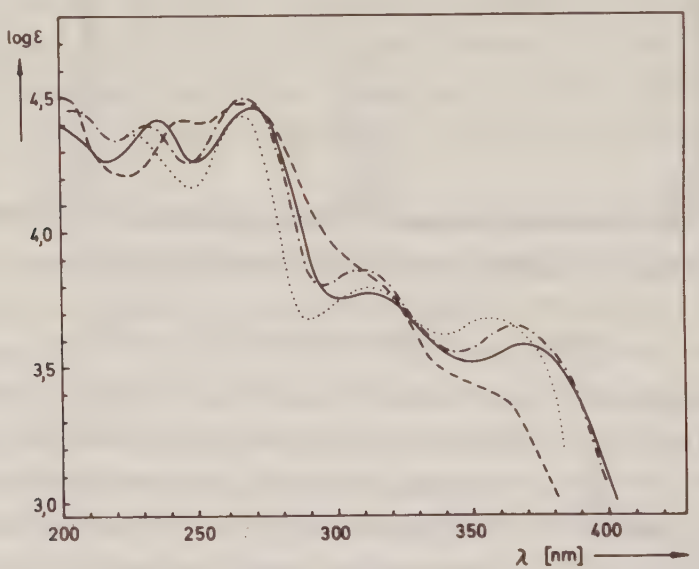
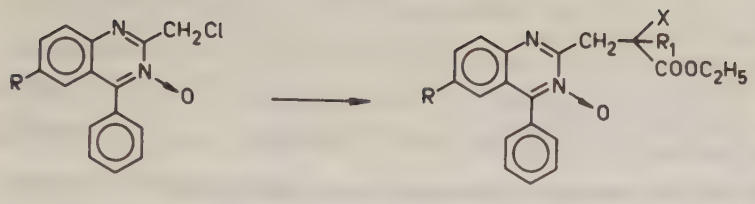


Abb. 2: UV-Spektren von 24 a (·····); 24 b (-·-·-)
25 a (———) und Chlordiazepoxid (- - - -) in Aethanol

In der für **25 a** beschriebenen Weise gelang es auch, **24 a** oder **b** mit den Natriumsalzen des Äthylmalondiäthylesters und des Methylacetessigesters umzusetzen. Die Chinazolin-Struktur der Kondensationsprodukte **25 b - c** ergab sich aus den Elementaranalysen, IR-, NMR- und UV-Spektren (s. exp. Teil). Die UV-Maxima der chlorhaltigen Produkte **25 c - e** sind gegenüber denen der chlorfreien Verbindungen **25 a** und **b** bathochrom verschoben.

---

41) L.H.Sternbach, B.A.Koechlin und A.E.Reeder, J.org.Chemistry 27, 4671 (1962)

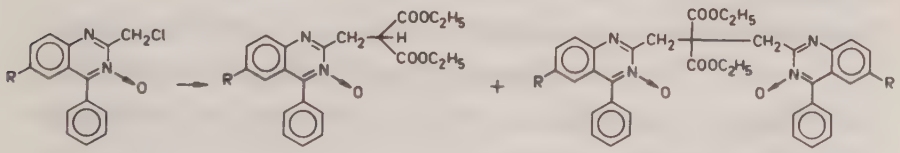


24 a,b

25 a-e

	R	R_1	X
25 a	H	CH_3	$COOC_2H_5$
b	H	C_2H_5	$COOC_2H_5$
c	Cl	CH_3	$COOC_2H_5$
d	Cl	C_2H_5	$COOC_2H_5$
e	Cl	CH_3	$-C(=O)-CH_3$

Versuche, **24 a** mit unsubstituiertem Malonester in Äther zu kondensieren, verliefen unbefriedigend (geringe Ausbeute, unreine Reaktionsprodukte). Wesentlich besser war das Ergebnis, als diese Reaktionen in absolutem Aethanol durchgeführt wurden. Aus **24 a** und Malondiaethylester erhielt ich dann ein Substanzgemisch, das, wie die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, aus 2 Produkten bestand: **25 f** u. **27**



24 a,b

25 f R=H
g R=Cl

27 R=H

25 f war in heißem Ligroin löslich und ließ sich bequem vom unlöslichen **27** trennen. Auf Grund der Elementaranalysen

konnte die Bildung von isomeren Verbindungen ausgeschlossen werden. Für **25 f** ließ sich eine Summenformel von $C_{22}H_{22}N_2O_5$ errechnen, die auf das erwartete Kondensationsprodukt paßt. Die Summenformel für **27** , $C_{37}H_{32}N_4O_6$, spricht für die Umsetzung von 2 Äquivalenten **24 a** mit einem Mol Malonester unter Abspaltung von 2 Äquivalenten Natriumchlorid und macht die Bildung eines disubstituierten Malonesters sehr wahrscheinlich. Für den Reaktionsablauf ist anzunehmen, daß das Bisderivat **27** durch Umsetzung eines Äquivalents der Ausgangssubstanz mit einem Äquivalent des bereits gebildeten **25 f** entsteht. **25 f** weist im IR-Spektrum zwei Carbonylbanden bei 1755 und 1728/cm auf, **27** nur eine bei 1732/cm. In beiden Spektren liegt die N-Oxid-Bande bei 1300/cm. In den UV-Spektren erscheint das für Chinazolin-3-oxide charakteristische Bandensystem mit vier Maxima (226,263,308 und 356 nm), für das Bisprodukt mit einer Intensität, die auf zwei solche Strukturelemente pro Molekül hinweist.

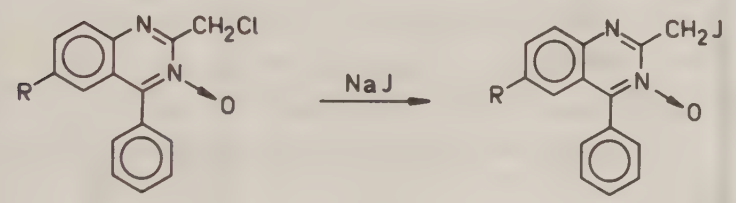
Im NMR-Spektrum von **25 f** werden die Signale der Methylenprotonen und des Methinprotons teilweise von dem Quartett der Oxymethylenprotonen überdeckt. Sie lassen sich daher nicht eindeutig zuordnen. Außer diesem Multiplett für 7 Protonen bei 3,8-4,45 ppm erscheint bei 1,3 ppm ein Äthyltriplett und bei 7,4-8,0 ppm ein Aromatenmultiplett (Intensitätsverhältnis 6:9).

Das NMR-Spektrum des Bisproduktes **27** zeigt außer einem Äthyltriplett bei 1,3 ppm Multipletts für die aromatischen Protonen (Schwerpunkt 7,5 ppm) und die OCH_2- und CH_2-Gruppen (Schwerpunkt 4,3 ppm) im Verhältnis 6:18:8.

3.2. Nach der bisher beschriebenen Methode ließ sich auch bei Verwendung anderer Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan kein Kondensationsprodukt aus **24 a** und Natriumacetessigester gewinnen. Der Gedanke lag nun nahe, diese Kondensation mit dem

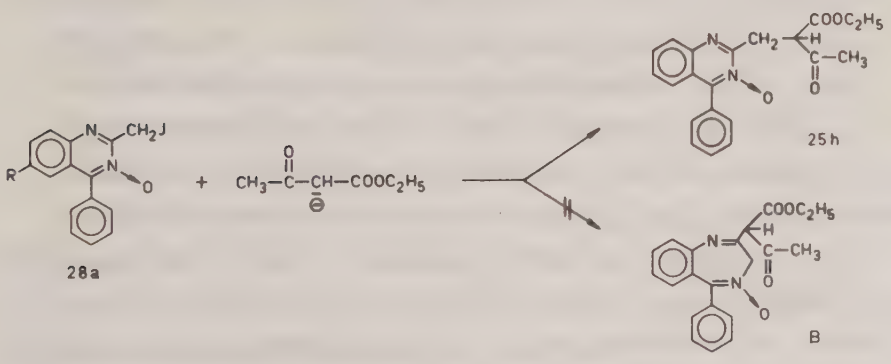
reaktionsfähigeren 2-Jodmethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid **28 a** durchzuführen. Interessant schien in diesem Zusammenhang auch die Untersuchung der Frage, ob die analogen Jodverbindungen **28 a,b** ebenso wie **24 a,b** mit Basen 1,4- Benzodiazepine liefern.

3.2.1. Die Umhalogenierung gelang ohne Schwierigkeiten nach der Methode von Finkelstein[42] mit Natriumjodid in Aceton.



24 a,b **28 a,b**

3.2.2. Die Kondensation von **28 a** mit Natriumacetessigester in abs. Tetrahydrofuran führte zu einer einheitlichen Verbindung **25 h.**



28a

42) H. Finkelstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1528 (1910)

Die Elementaranalyse, das IR-(zwei Carbonylbanden bei 1750 u. 1720/cm; N-O-Bande bei 1300/cm) und UV-Spektrum (Maxima bei 225, 254,310 u. 355 nm) stehen mit Struktur **25 h** im Einklang, die außerdem durch das Kernresonanzspektrum bewiesen wird.

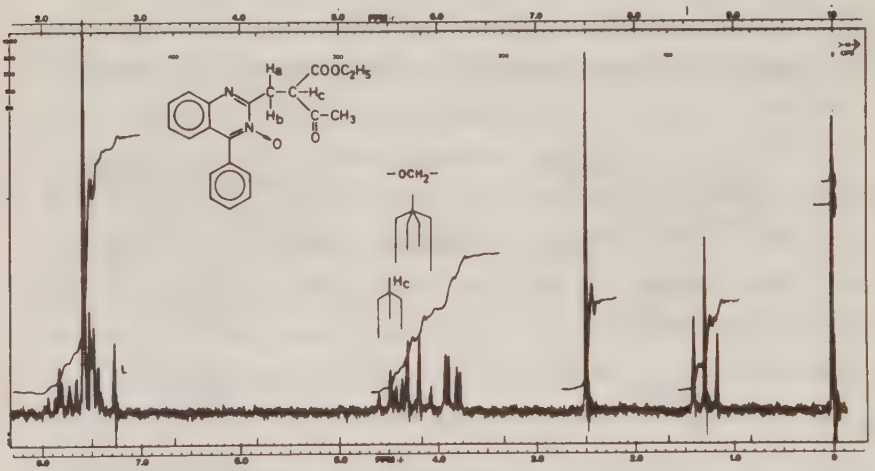
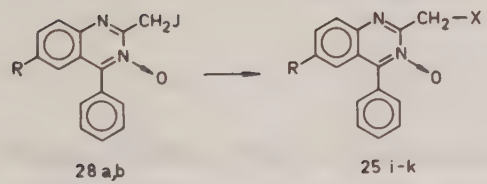


Abb. 3 : NMR-Spektrum von 25 h in $CDCl_3$

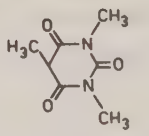
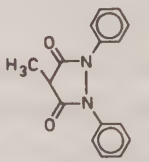
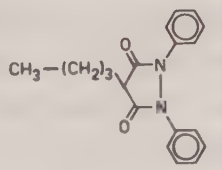
Im NMR-Spektrum von **25 h** (Abb. 3) werden die Protonen der Äthoxycarbonylgruppe als Triplett bei 1,3 ppm und als Quartett bei 4,25 ppm, die Methylprotonen der Acetylgruppe als Singulett bei 2,5 ppm und die 9 aromatischen Protonen als Multiplett zwischen 7,4 und 7,95 ppm registriert. Das bei 4,48 ppm liegende Triplett eines Protons und die im Bereich von 3,76-3,9 ppm auftretenden beiden Dubletts für 2 Protonen sind nur mit einer Chinazolin-Struktur vereinbar. Die Methylenprotonen a und b sind magnetisch nicht äquivalent und gegenseitig gekoppelt; sie können jedoch zusätzlich mit dem Methinproton c in Wechselwirkung treten, sodaß ein ABX-Spektrum resultiert. Offensichtlich sind die Kopplungskonstanten J_{ac} und J_{bc} gleich groß. Daraus folgt für das

ABX-System ein vereinfachtes Aufspaltungsmuster[43]. Der X-Teil (Methinproton) besteht aus einem Triplett, der AB-Teil aus einem Dublettpaar und 4 Satellitenbanden geringer Intensität, die durch das Grundrauschen des Spektrums verdeckt werden.

Die bereits nach Methode A dargestellten Kondensationsprodukte **25 a - g** und **27** ließen sich auch aus **28 a** oder **b** und den entsprechenden CH-aciden Verbindungen gewinnen. Ebenso konnten die Natriumsalze der 1,3,5-Trimethylbarbitursäure, des 4-Methyl- und 4-n-Butyl-3,5-dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidins mit **28 a** oder **b** zu den substituierten Chinazolin-N-oxiden **25 i - k** kondensiert werden. Die Struktur dieser Produkte ließ sich durch die Elementaranalysen, IR-, UV- und NMR-Spektren belegen (s. exp. Teil).

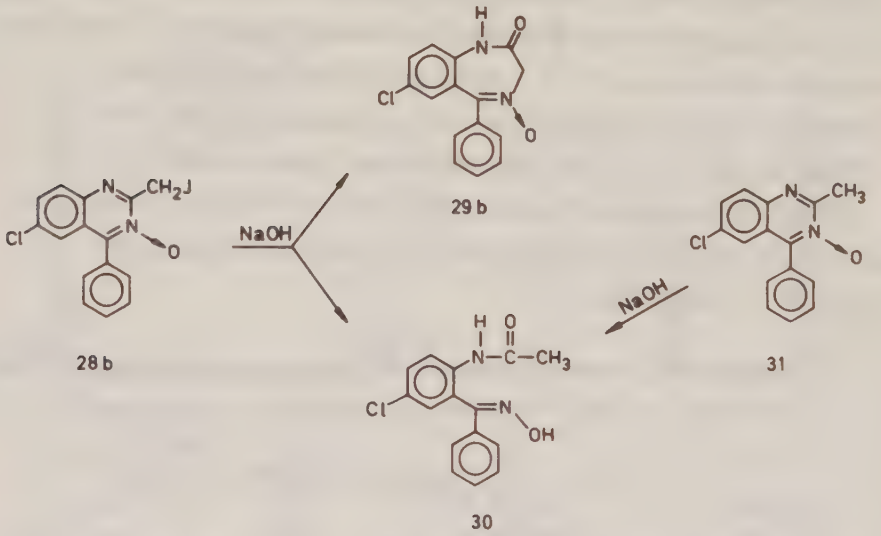


28 a,b 25 i-k

	X	R
25 i		H
j		Cl
k		Cl

43) J.W.Emsley, J.Feeney und L.H.Sutcliffe, "High Resolution Nuclear Magnetic Resonanz Spektroskopy", Vol.1, S. 363 Pergamon Press Ltd. 1965

3.2.3 Ein überraschendes Ergebnis lieferte die Umsetzung von **28 b** mit Natronlauge. Neben dem erwarteten Umlagerungsprodukt[24] **29 b** konnte ich noch eine zweite Verbindung isolieren, deren Struktur nach IR- und NMR-Spektrum nur mit **30** im Einklang steht.



Ein auffallendes Merkmal im IR-Spektrum von **30** sind die breiten und intensiven Banden im Bereich von 3300-2900/cm, die durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der C=N- und NH-Gruppe verursacht werden. Charakteristisch für die Säureamidstruktur ist die Lage der Amid I-und II-Banden bei 1660 und 1540/cm. Die Bande bei 1630/cm kann von einer C=N-Schwingung herrühren (Abb. 4).

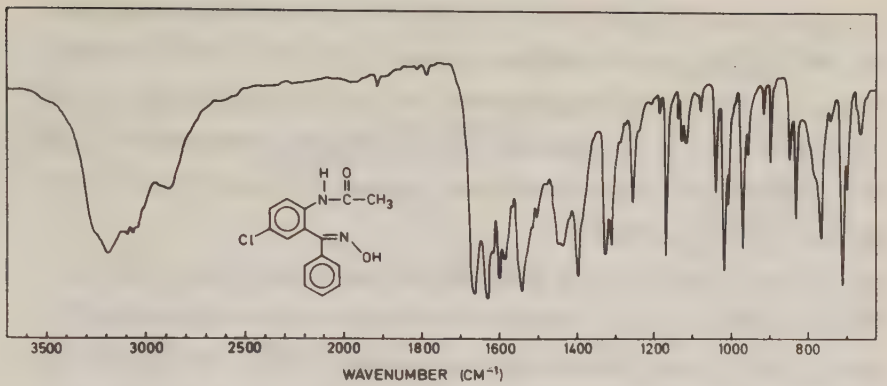


Abb. 4: IR-Spektrum (KBr) von 30

Das NMR-Spektrum (Abb. 5) zeigt bei 1,93 ppm ein Singulett für die 3 Methylprotonen der Säureamidgruppe. Im Aromatenbereich erscheint bei 7,06 ppm das Proton in 6-Stellung durch m-Kopplung als Dublett (J=2 Hz), während H_3 mit H_4 ortho gekoppelt ist und zum Dublett bei 8,06 ppm (J=9 Hz) aufspaltet. H_4, das sowohl mit H_3 als auch mit H_6 gekoppelt sein kann, tritt mit den übrigen

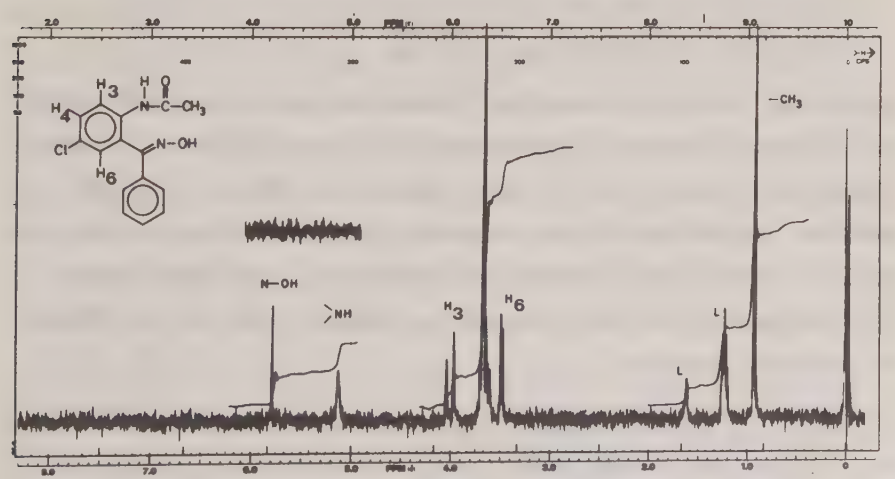


Abb. 5: NMR-Spektrum von 30 in DMSO-d_6 (Reg. Bereich 1000)

5 aromatischen Protonen bei 7,43 ppm auf. Charakteristisch für das Amidproton ist ein breites Singulett bei 10,3 ppm, das nach Zugabe von D_2O ebenso verschwindet wie das scharfe Singulett des Oximprotons bei 11,69 ppm. Die große chemische Verschiebung beider Protonen kann durch Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken erklärt werden[29].

Der Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit denen einer authentischen Probe, die aus 2-Methyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (**31**) und Natronlauge zugänglich ist[29], bestätigt auch die geometrische Form der angenommenen Struktur: **30** ist das anti-Oxim des 2-Acetamido-5-chlor-benzophenons.

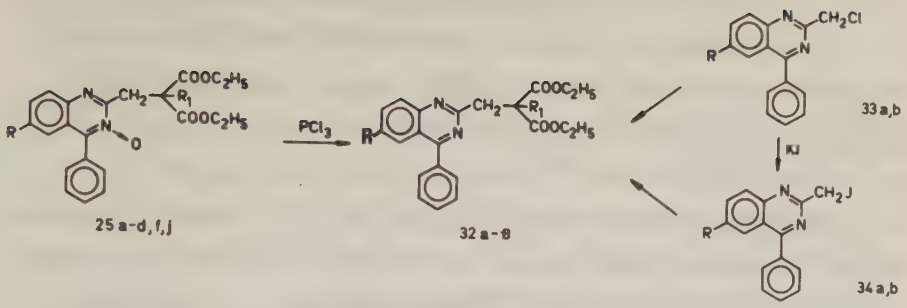
Für den Reaktionsablauf ist anzunehmen, daß aus den bei der Umsetzung gebildeten Jodid-Ionen und nicht umgesetztem Ausgangsmaterial in einer Redoxreaktion[44] intermediär **31** gebildet wird, das sich im alkalischen Milieu unter Ringöffnung zu **30** umlagern kann.

3.3. Reduktion der N-Oxid-Funktion und Strukturbeweis der Kondensationsprodukte vom Typ 25

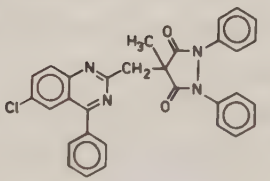
Einige der bisher beschriebenen Kondensationsprodukte ließen sich mit Phosphortrichlorid in die N-Desoxyderivate **32 a - f** überführen. Der Gedanke lag nun nahe, diese Verbindungen auf unabhängigem Wege darzustellen, um einerseits ihre Struktur zu beweisen und andererseits die aufgrund der spektralen Daten angenommene Chinazolin-Struktur der Kondensationsprodukte **25 a - d, f** und **j** eindeutig zu beweisen.

---

44) H.Krauch und W.Kunz, Reaktionen, Reaktionen der organischen Chemie, Hüthig-Verlag Heidelberg, 1966 S. 214



	R	R_1
32 a	H	H
b	H	CH_3
c	H	C_2H_5
d	Cl	CH_3
e	Cl	C_2H_5



32 f

Ein eindeutiger Syntheseschritt zu **32 a** ist z.B. die Umsetzung von 2-Chlormethyl-4-phenyl-chinazolin (**33 a**) mit Natrium-malondiaethylester, da hier eine Ringerweiterung mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Diese Reaktion bereitete zunächst Schwierigkeiten, da das gewünschte Kondensationsprodukt nur in geringer Ausbeute und unreiner Form anfiel. Wesentlich besser war das Ergebnis, als ich das analoge 2-Jodmethyl-4-phenyl-chinazolin **34 a** an Stelle von **33 a** umsetzte. In etwa 60%iger Ausbeute ließ sich dann eine farblose kristalline Verbindung isolieren, die aufgrund der IR- und UV-Spektren mit dem durch Reduktion aus **25 f** erhaltenem Produkt identisch war. Aus diesen Befunden folgt auch zwanglos die Chinazolin-3-oxid-Struktur von **25 f**, die in Analogie auch für die übrigen Verbindungen als gesichert gelten darf. Die Reaktionsfolge **25** ⟶ **32** ⟵ **34** empfiehlt sich bei ähnlichen Problemstellungen als zuverlässige chemische Strukturaufklärung.

3.3.1. Die IR-Spektren der Reduktionsprodukte unterscheiden sich im "fingerprint"-Bereich deutlich von denen der Nitrone. Eine N-O-Absorption um 1300/cm fehlt. Dagegen erscheinen zwei C=N-Banden mittlerer bis starker Intensität bei 1555-75/cm, die für 4-Phenyl-chinazoline[45] charakteristisch sein sollen. Die UV-Spektren der Azomethine (vergl. Abb. 2) zeigen im Vergleich zu den N-Oxiden nur drei Maxima um 230, 260 und 320 nm; die Maxima der in 6-Stellung chlorierten Produkte sind um 4, 11 und 10 nm bathochrom verschoben. In den NMR-Spektren werden die Methylenprotonen durch den fehlenden induktiven Effekt der N-Oxid-Gruppe stärker abgeschirmt und sind um ca. 0,2 ppm diamagnetisch verschoben.

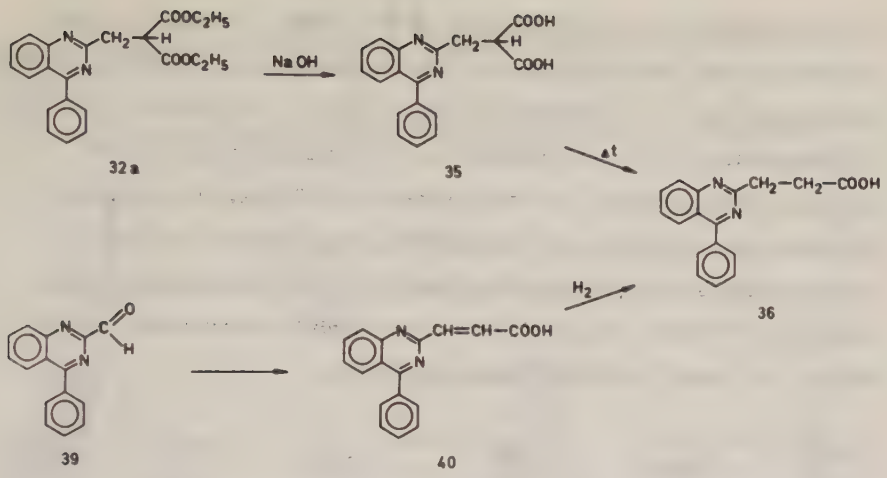
3.4. Durch alkalische Hydrolyse entstand aus **32a** die Dicarbonsäure **35** , die beim Erhitzen in Diphenyläther unter CO_2-Abspaltung 4-Phenyl-2-chinazolin-propionsäure **36** lieferte. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung entsprach mit 164-166° den Angaben von Bell und Wei[46], die beim Behandeln von 2-(3-Chlorpropioamido)-5-chlor-benzophenon mit Kaliumcyanid in Aethanol zunächst den Ester von **36** erhalten hatten. Dieser lieferte nach Hydrolyse und katalytischer Dehalogenierung ebenfalls **36** .

Die Synthese der Propionsäure **36** gelang mir auch noch in 2 eindeutigen Reaktionsschritten. In einer Knoevenagel-Reaktion erhielt ich aus 2-Formyl-4-phenyl-chinazolin **39** mit Malonsäure in Pyridin 4-Phenyl-2-chinazolin-acrylsäure **40** , die bei Raumtemperatur mit Palladiumkohle in Aethanol, 1 Äquivalent Wasserstoff addierte. Das so gewonnene Produkt zeigte mit dem aus **35** dargestellten keine Schmelzpunktdepression.

---

45) H.Culbertson, J.C.Decius und B.E.Christenson, J.Amer.chem.Soc. 74, 4834 (1952)

46) S.C.Bell und P.H.L.Wei, J.heterocyclic Chem. 5, 186 (1968)



Die UV-Spektren von **35**, **36** u. **39** (Abb. 6) zeigen große Ähnlichkeit und unterscheiden sich erwartungsgemäß vom Spektrum des Acrylsäure-Derivates **40** (Maxima bei 267 und 305 nm). Die bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximum beträgt 40 nm und steht im Einklang mit der Erweiterung des konjugierten Systems.

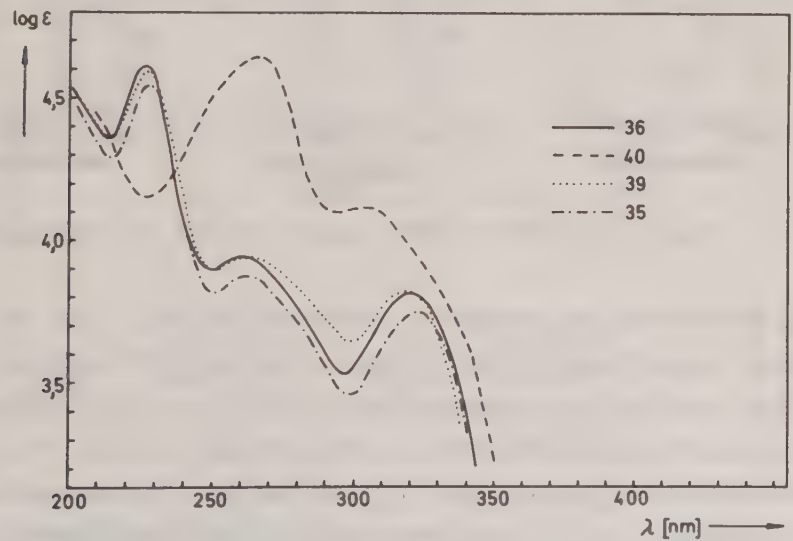


Abb. 6 : UV-Spektren von 35; 36; 39 und 40 in Aethanol

Die IR-Spektren der Verbindungen **35** , **36** u. **40** zeigen im Bereich vom 3000-2500/cm die für Carbonsäuren charakteristischen OH-Absorptionen. Im Carbonylbereich (Abb. 7) erscheinen für die Dicarbonsäure **35** zwei Banden bei 1740 und 1695/cm, im Decarboxilierungsprodukt nur noch eine bei 1720/cm. Die Carbonylfrequenz des Acrysäure-Derivates **40** bei 1700/cm ist durch resonanzstabilisierte Wechselwirkung um 20/cm verschoben. Eine Bande bei 1650/cm, die im Spektrum des Hydrierungsproduktes **36** fehlt, ist einer C=C-Schwingung zuzuordnen.

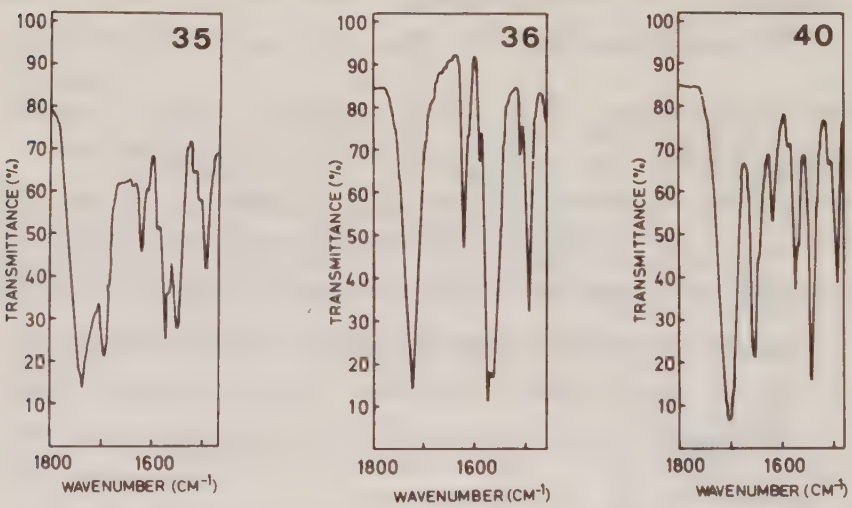


Abb. 7 : IR-Spektren (KBr) von 35; 40 und 36 (Carbonylbereich)

Das Protonenresonanzspektrum der Propionsäure **36** (Abb. 8) enthält neben einem Multiplett für 9 aromatische Protonen bei 7,7-8,6 ppm zwei stark aufgespaltene Multipletts für die beiden CH_2-Gruppen ($A_2'B_2'$ - Spektrum, Schwerpunkt bei 3,6 ppm), von denen das Multiplett (A_2'-Teil) um 3,75 ppm den CH_2- Protonen neben dem Chinazolinring und das bei höherem Feld um 3,43 ppm liegende

(B_2'- Teil) den der COOH-Gruppe benachbarten CH_2-Protonen zukommt.

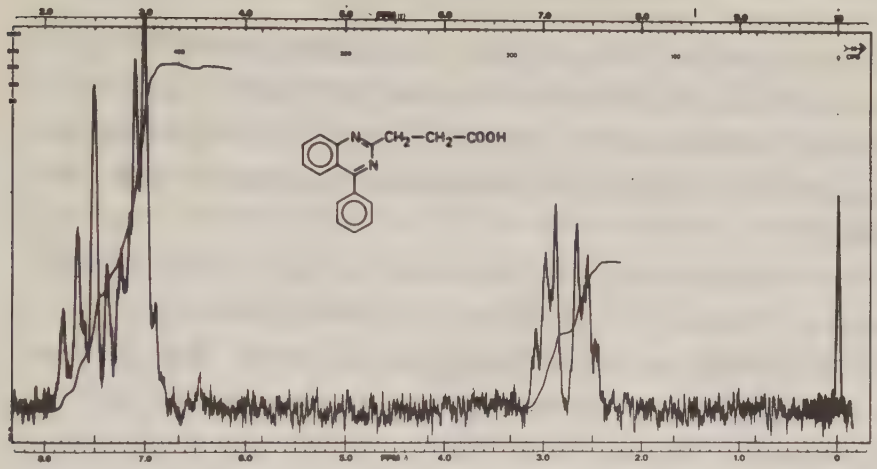
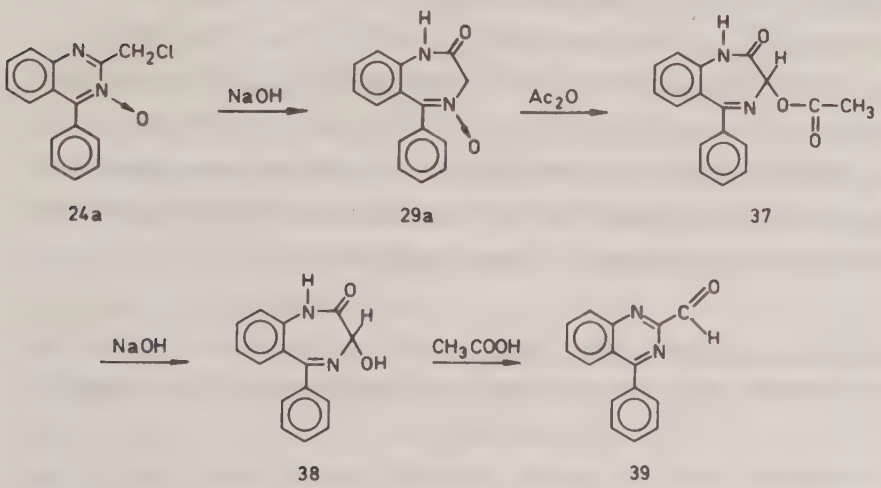


Abb. 8: NMR-Spektrum von 36 in CF_3COOH (Reg.Ber. um 50 Hz verschoben)

3.4.1. Zur Synthese des bisher unbekannten Aldehyds **39** war die Methode nach Bell sehr gut geeignet[47]



47) S.C.Bell und S.J.Childress, J.org.Chemistry 29, 506 (1964)

Ausgehend von **24 a**, stellte ich zunächst durch Umsetzung mit Natronlauge das Benzodiazepinon[24] **29 a** her, das beim Erwärmen mit Acetanhydrid das Umlagerungsprodukt **37**, 3-Acetoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on[48], lieferte. Milde alkalische Hydrolyse von **37** führte zum ebenfalls noch unbekannten 3-Hydroxyderivat **38**. Die Ringverengung zum gewünschten Aldehyd **39** gelang durch Erhitzen von **38** in Eisessig.

Die Elementaranalyse und das IR-Spektrum mit einer Lactamcarbonylbande bei 1710/cm, einer -CONH-Bande bei 3240/cm sowie einer scharfen OH-Bande bei 3400/cm passen gut auf Formel **38**, ebenso das Massenspektrum, das durch eine Molekülionenspitze bei m/e 252 das exakte Molekulargewicht angibt. Typisch sind die bei den Massenzahlen m/e 251 (M-H) und m/e 223 (M-H-CO) registrierten Bruchstücke.

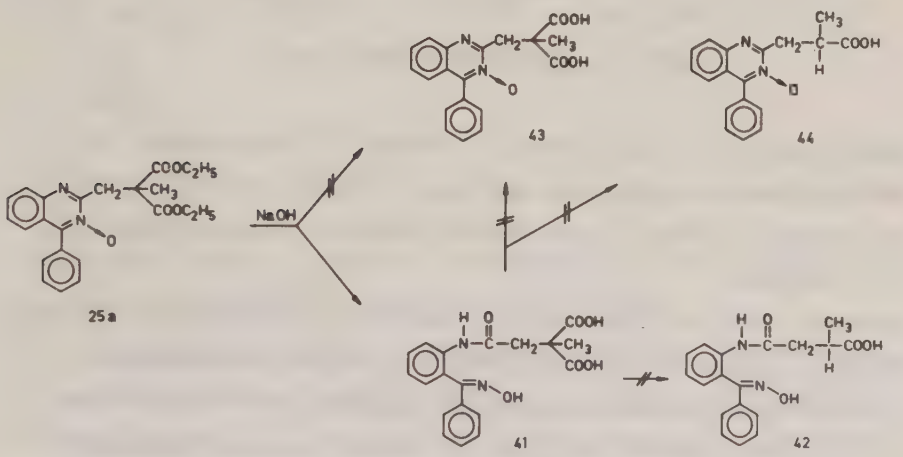
Die Struktur des Aldehyds **39**, der mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ein orangengelbes Hydrazon liefert und Tollens-Reagenz reduziert, folgt aus den Analysen und spektralen Daten. Der Kurvenverlauf im Elektronenspektrum (Abb. 6) ist bezeichnend für die Chinazolinstruktur. Das IR-Spektrum zeigt für die Formylgruppe eine Carbonylabsorption bei 1730/cm und eine CH-Schwingung bei 2830/cm. Im NMR-Spektrum wird für das Aldehydproton ein Singulett bei 10,3 ppm und für die 9 aromatischen Protonen ein Multiplett mit Schwerpunkt bei 7,8 ppm registriert.

---

48) S.C.Bell und S.J.Childress, J.org.Chemistry 27, 1961 (1962)

3.5. Umsetzung von 2-(2,2 -Diaethoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxid **25 a** mit Natronlauge.

Bei der alkalischen Hydrolyse von **25 a** findet neben der Verseifung der beiden Estergruppen auch, wie erwartet, Öffnung des Chinazolinringes statt. Durch nukleophilen Angriff von Hydroxyl-Ionen am C-2-Atom erfolgt Spaltung der C_2-N_3-Bindung und Umlagerung zum anti-Oxim des 2-(3,3-Dicarboxybutyramido)-benzophenons **41** .



Die Elementaranalyse, UV- und IR-Spektren passen gut auf Formel **41** . Das UV-Spektrum mit Maxima bei 236 und 306 nm und einer Schulter bei 258 nm zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf wie das anti-Oxim des 2-Chloracetamido-5-chlor-benzophenons (**30**) und schließt eindeutig eine Chinazolin-3-oxid-Struktur aus. Strukturbeweisend ist das IR-Spektrum (Abb. 9) mit einer Oximbande bei 3370/cm, einer breiten Säurecarbonylbande bei 1720/cm, den Amid I- und II-Banden bei 1673 und 1540/cm und einer C=N-Schwingung bei 1630/cm. Typisch für die anti-Konfiguration der Oxim-

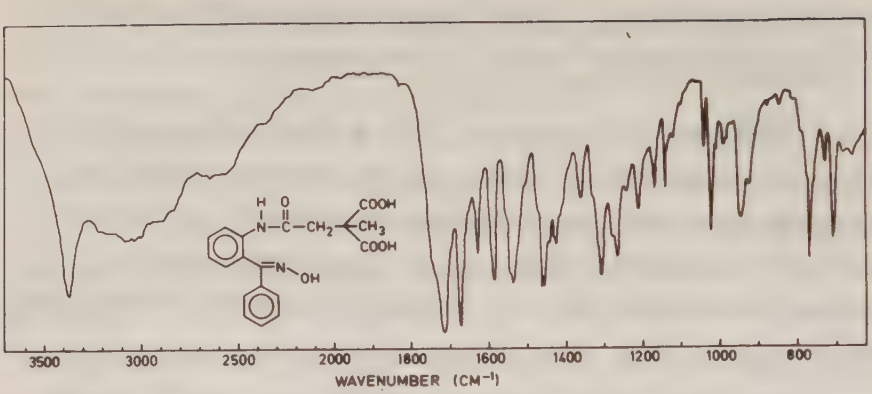


Abb. 9 : IR-Spektrum (KBr) von 41

gruppe ist eine N-O-Absorption bei 950/cm[49]; diese sollte für das syn-Isomere um 30/cm zu niedriger Frequenz verschoben sein. Der Schwerlöslichkeit wegen war die Aufnahme eines NMR-Spektrums nicht möglich.

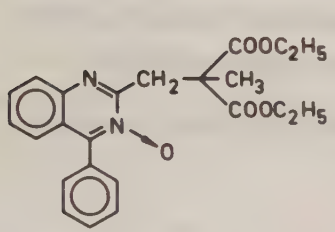
Substanz **41** ist eine farblose kristalline Verbindung, die beim Erhitzen auf 165° unter stürmischer CO_2-Entwicklung decarboxiliert. Versuche,dieses Decarboxylierungsprodukt in reiner Form und größerer Menge zu gewinnen, verliefen trotz mannigfaltiger Variation der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Katalysatoren, Temperatur) negativ. Die anfallenden braunen, schmierigen Rückstände ließen sich nach den üblichen Methoden nicht reinigen. Ebenso mißlangen Versuche, **41** mittels Bortrifluorid in Dioxan oder Acetanhydrid in Eisessig zu **43** oder **44** zu cyclisieren.

---

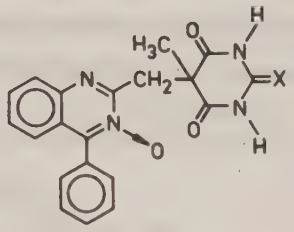
49) H. Gnichtel, Chem. Ber. 99, 1197 (1966)

3.6. Darstellung von Chinazolylbarbitursäuren.

In Anlehnung an das von E. Fischer beschriebene Verfahren zur Darstellung von Barbitursäuren, gelang es mir, **25 a** mit Harnstoff und Thioharnstoff zu den entsprechenden Chinazolylbarbitursäuren **45 a, b** zu kondensieren.



25a



45 **a**: X=O
b: X=S

Die Struktur dieser farblosen, hochschmelzenden Verbindungen läßt sich durch Analysen und spektrale Daten belegen.
Im IR-Spektrum von **45 a** erscheinen bei 3200 u. 3085/cm zwei sehr breite Banden, die sich überlappen. Sie sind als N-H-Banden zu interpretieren[50]. Zwischen 1740-1700/cm liegt eine breite aufgespaltene Lactamcarbonylbande. Das Spektrum von **45 b** zeigt im Carbonylbereich 3 Banden bei 1718, 1690 und 1675/cm, im "fingerprint-Bereich" die "Thioamid" I und II-Banden bei 1175 und 1520/cm[51].

---

50) L.J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Verlag Steinkopff, Darmstadt 1955
51) K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Nankodo Company Ltd., Tokyo 1962, S. 54

Das Kernresonanzspektrum von **45 a** in DMSO-d_6 (Abb. 10) zeigt außer der Absorption für 9 aromatische Protonen bei 7,4-7,8 ppm, Singuletts bei 11,4 ppm (Lactam-NH-Protonen, austauschbar) und 1,64 ppm (CH_3), sowie bei 3,76 ppm ein Multiplett für die Methylenprotonen.[52] Offensichtlich wird durch Wechselwirkung (z.B. Wasserstoffbrücken) zwischen den Lactam-NH-Protonen und dem Sauerstoffatom des stark polaren Lösungsmittels eine Nichtäquivalenz der Methylenprotonen verursacht[52]. Bemerkenswert ist, daß nach Zugabe von D_2O aus dem CH_2-Multiplett ein Singulett wird.

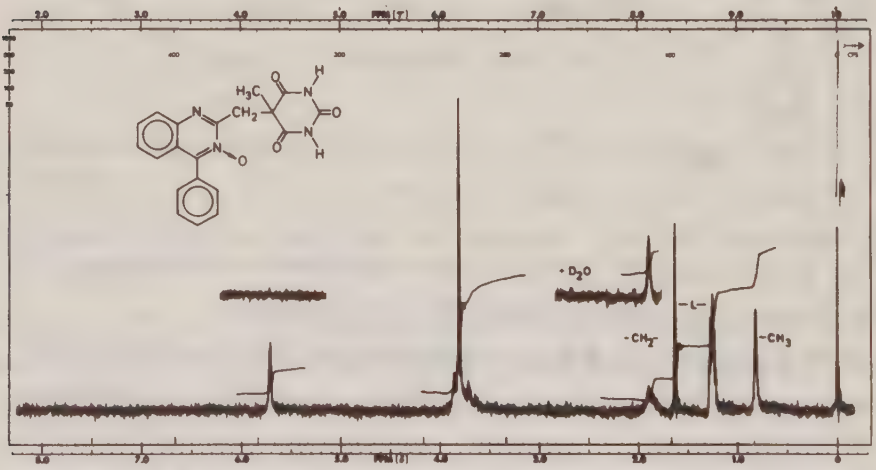


Abb. 10 : NMR-Spektrum von 45a in DMSO-d_6 (Reg.Bereich 1000)

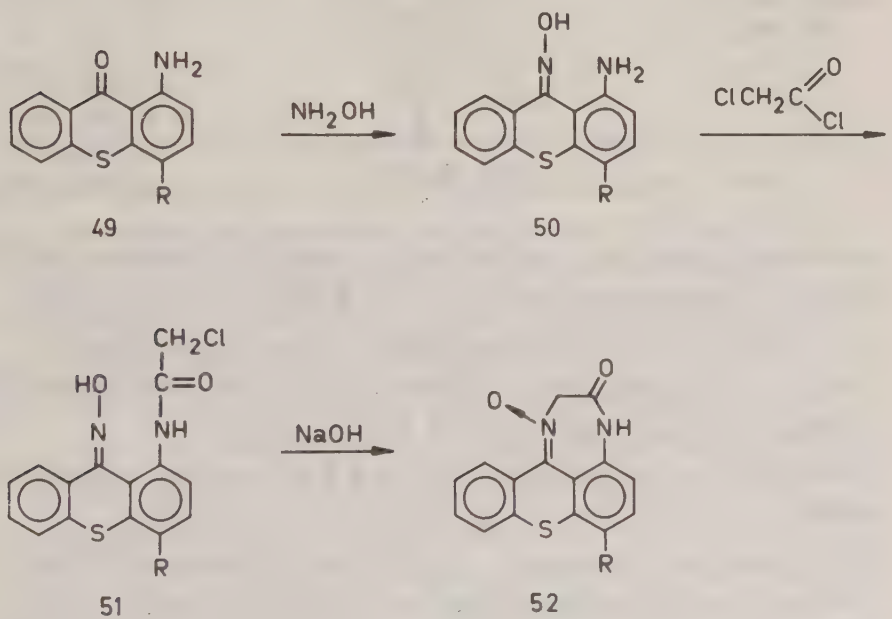
Das NMR-Spektrum (DMSO-d_6) der Thiobarbitursäure enthält außer dem Multiplett für die aromatischen Protonen (7,6-7,75 ppm) Singuletts bei 1,67 ppm (CH_3), 3,8 ppm (CH_2) und 12,45 ppm (NH, austauschbar) im Flächenverhältnis 9:3:2:2.

---

52) In CF_3COOH wird für die Methylenprotonen ein scharfes Singulett bei 4,43 ppm registriert.

4. Darstellung und Eigenschaften von 3,4-Dihydro-2H-thioxantheno (1,9-ef)-1,4-diazepinen.

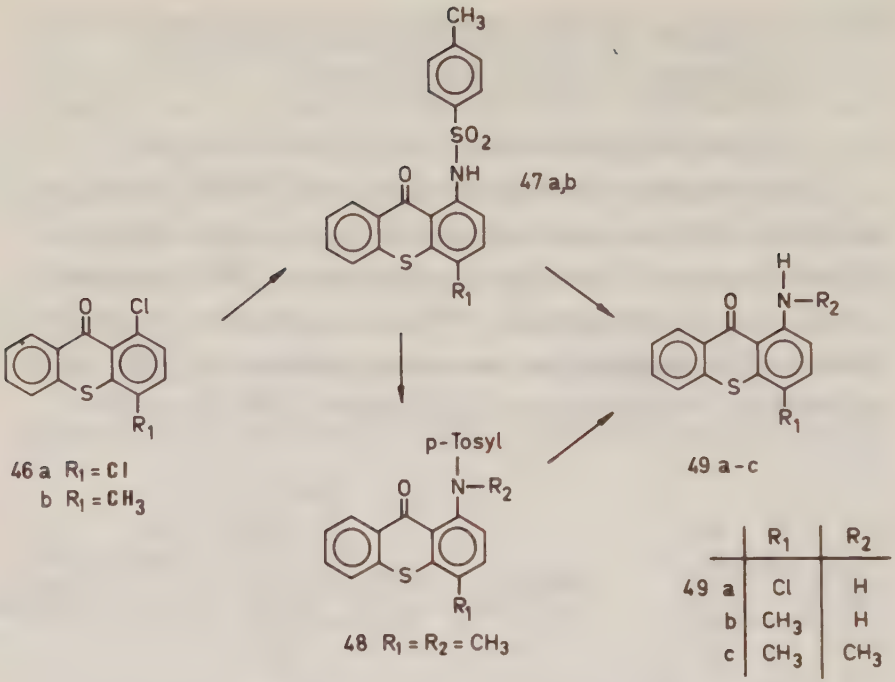
4.1. Als geeignete Schlüsselsubstanz für den Aufbau von Thioxantheno -1,4-diazepin-3-on-1-oxid (**52**) sah ich das Aminoketon **49** an. Aus diesem sollte über das Oxim **50** mit Chloracetylchlorid das 1-Chloracetamidoderivat **51** hergestellt werden. Nach Experimenten von Sternbach und Hromatka an strukturell ähnlichen Verbindungen war dann durch Behandeln von **51** mit Natronlauge Cyclisierung zum 1,4-Diazepinon **52** zu erwarten.



49 50 51 52

4.1.1. Die Darstellung der 1-Amino-thioxanthone **49a-c** erfolgte nach einem von Ullmann und Glenck[53] beschriebenen Verfahren. Danach wird z.B. 1-Chlor-4-methyl-thioxanthon (**46b**) mit

53) F.Ullmann und O.von Glenck, Ber. dtsch.chem.Ges. 49,2487 (1916)



p-Toluolsulfonamid zum 1-p-Tosylamido -4-methyl-thioxanthon (**47b**) umgesetzt. Schwefelsaure Hydrolyse von **47b** liefert das Aminoketon **49b**. In gleicher Weise konnte ich das noch unbekannte 1-Amino-4-chlor-thioxanthon (**49a**) aus 1,4-Dichlor-thioxanthon[54] (**46a**) über das Tosylderivat **47a** erhalten.

Zur Darstellung des N-Methylderivates **49c** wurde das Tosylderivat **47b** zunächst methyliert und anschließend hydrolysiert.

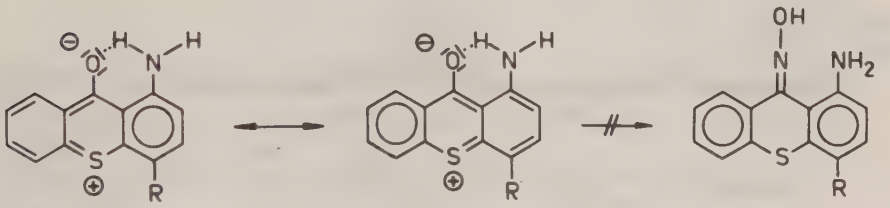
Die Struktur der orangegelben kristallinen Aminoketone **49a-c** ließ sich durch Elementaranalysen und IR-Spektren beweisen. Das Spektrum von **49a** zeigt neben einer Ketonbande bei 1630/cm zwei intensive NH-Banden bei 3310 und 3430/cm. Im Spektrum des N-methylierten Produktes **49c** erscheint die Carbonylbande bei 1620/cm und eine NH-Bande bei 3260/cm.

---

54) S.Archer und C.M.Suter, J.Amer.chem.Soc. 74, 4296 (1952)

4.1.2. Trotz eingehender Bemühungen gelang es mir nicht, aus **49** und Hydroxylamin ein Oxim zu gewinnen.

Der fehlende Ketoncharakter der Carbonylgruppe(die Verbindungen sind phenyloge Carbonsäure-Derivate) läßt sich in Analogie zum 1-Thio-4-pyron und 1-Thio-4-chromon[55] mit einer Aromatisierung des mittleren Ringes im Thioxanthon **49** erklären.



50

Durch Polarisierung der Carbonylgruppe und Übergang des Schwefels in den Sulfoniumzustand ist die Bildung eines mesomeriestabilisierten Zwitterions anzunehmen, ein in gleicher Richtung wirkender Einfluß der Aminogruppe (mesomerer Effekt sowie Wasserstoffbrückenbindung) ist ebenfalls denkbar. Ein nukleophiler Angriff in 9-Stellung wird daher nicht begünstigt.

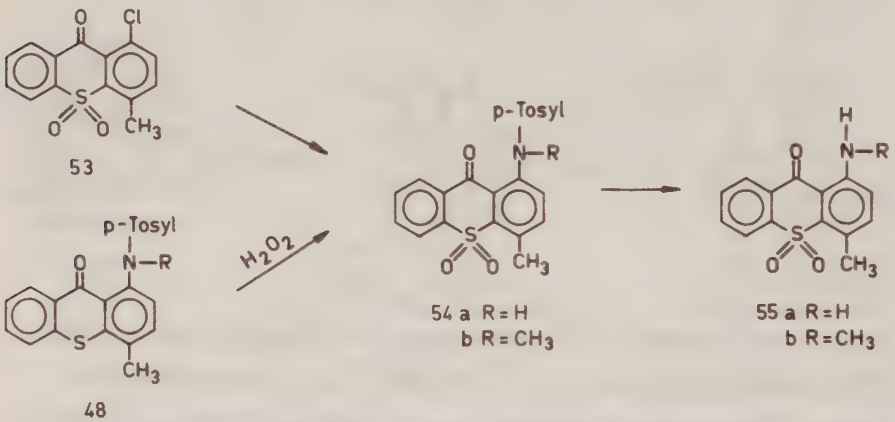
4.2. Der Gedanke lag nun nahe, die freien Elektronenpaare des Schwefels durch Oxidation zu binden. 1-Aminothioxanthon-10, 10-dioxid sollte ebenso wie das 1-Thio-4-pyron-1,1-dioxid[55] alle typischen Carbonylreaktionen zeigen.

In den unter 4.1. angegebenen Reaktionsschritten strebte ich daher die Synthese des zu **52** analogen Sulfons an.

---

55) Zusammenfassung und weitere Literaturangaben siehe: R.Mayer u. W.Broy, Monocyclic Sulfur-Containing Pyrones in "Advances in Heterocyclic Chemistry", A.Kadritzky u. A.J.Boulten, Academic Press, New York/London, Vol. 8, 219 (1967)

4.2.1. Die hierfür benötigten 1-Amino-thioxanthon-10,10-dioxide **55 a,b** waren in guten Ausbeuten durch Hydrolyse der Tosylderivate **54 a,b** zugänglich. Diese wiederum ließen sich entweder durch Tosylierung von 1-Chlor-4-methyl-thioxanthon-10, 10-dioxid[56] (**53**) oder durch Oxidation von **48** mit H_2O_2 in Eisessig gewinnen.



Das IR-Spektrum von **55 a** zeigt eine Carbonylbande bei 1620/cm und zwei scharfe Banden für die primäre Aminogruppe bei 3310 und 3440/cm. **55 b** weist eine NH-Bande bei 3260/cm und eine Carbonylbande bei 1635/cm auf. In beiden Spektren werden die SO_2-Schwingungen als breite aufgespaltene Bande um 1300/cm registriert. Die Struktur des N-Methylderivates **55 b** wurde außerdem durch das NMR-Spektrum (Abb. 11) bestätigt. Es zeigt neben Singuletts bei 2,73 ppm (aromatische CH_3-Gruppe), 2,96 ppm (N-CH_3) und 9,33 ppm (N-H, austauschbar) ein um 7,1 ppm zentriertes AB-Quartett

---

56) **53** wurde durch Oxidation von **46 b** mit H_2O_2 in Eisessig dargestellt[53] .

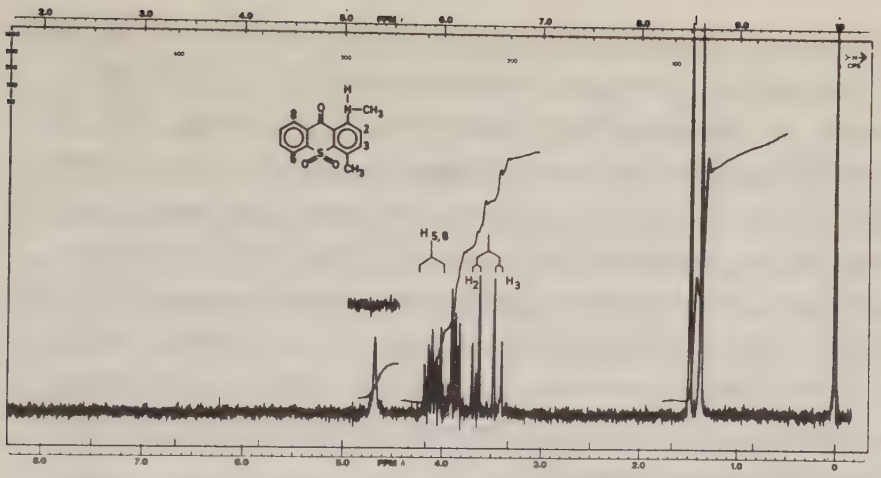
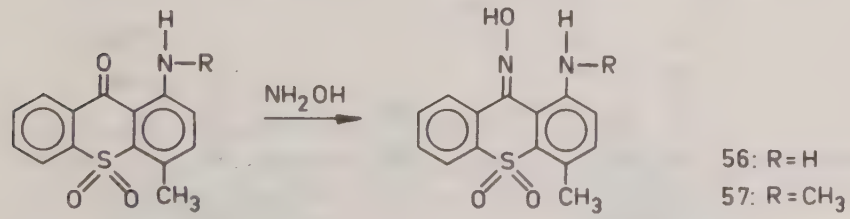


Abb. 11: NMR-Spektrum von 55b in $CDCl_3$ (Reg. Bereich 1000)

($H_{2,3}$) sowie Multipletts um 7,7 und 8,0-8,6 ppm, von denen das bei tieferem Feld liegende aufgrund des Anisotropieeffektes der Carbonyl- und Sulfon-Gruppe den Protonen in 5- und 8-Stellung zugeordnet werden kann.

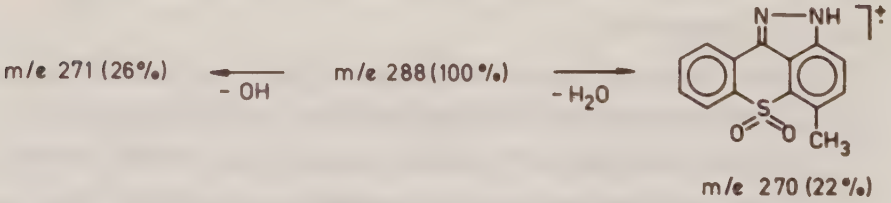
4.2.2. Die Oximierung von **55 a,b** gelingt in 60-70 proz. Ausbeute, wenn man statt Hydroxylaminhydrochlorid als Kondensationsmittel Hydroxylamin und Natriumalkoholat in Äthanol verwendet.



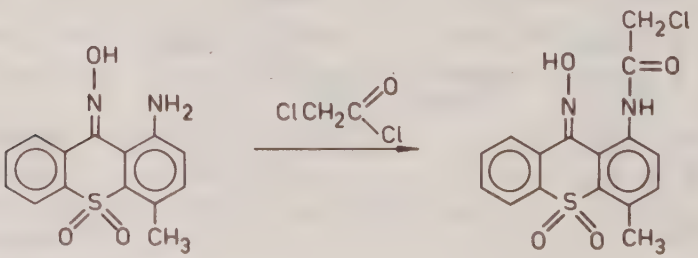
55 a,b

56: R = H
57: R = CH_3

Die gelbroten,hochschmelzenden Oxime lösen sich glatt in verdünnter Natronlauge und werden nach Säurezusatz unverändert zurückgewonnen. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt, daß sowohl **56** als auch **57** jeweils aus zwei Substanzen bestanden, deren R_x-Werte sich nur geringfügig unterschieden. Offensichtlich handelt es sich dabei um ein Gemisch der anti- und syn-Oxime. Eine säulenchromatographische Auftrennung gelang nicht. Elementaranalysen und IR-Spektren passen gut auf die Oximformeln. Im IR-Spektrum von **56** liegt bei 3480/cm eine scharfe OH- und bei 1630 eine C=N-Bande; um 3390/cm tritt infolge von Wasserstoffbrückenbildung die NH_2-Gruppe als breite Bande auf.
Strukturbeweisend für **56** ist das Massenspektrum. Es zeigt außer der Molekülionenspitze bei m/e 288 (Basispeak) intensive Peaks bei m/e 271 und 270. Diese sind erklärbar durch die Abspaltung von OH und H_2O.



4.2.3. Chloracetylierung von **56** in Dioxan mit Kaliumcarbonat als HCl-Akzeptor führte in 80 proz. Ausbeute zu einem



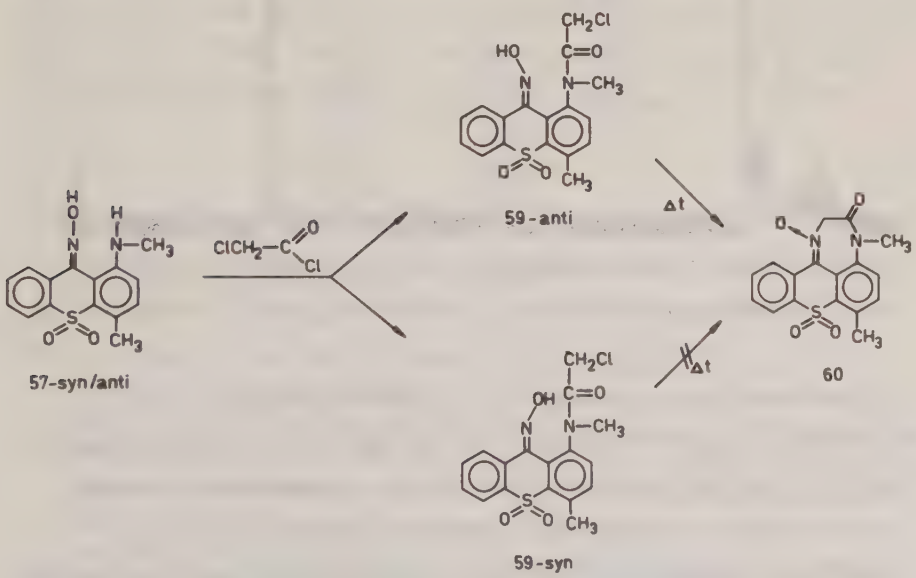
56-syn/anti

58-syn/anti

farblosen kristallinen Reaktionsprodukt. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte jedoch zwei Flecken, die vermutlich von anti- und syn-konfigurierten Oximen des 1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon -10, 10-dioxids (**58**) herrühren. Eine Trennung der geometrischen Isomeren gelang auch hier nicht.

Die Elementaranalyse und das IR-Spektrum mit Banden bei 3250/cm (NH, OH), 1670/cm (Amid I), 1520/cm (Amid I) und 1320/cm (SO_2) stehen im Einklang mit der Struktur von **58** .

Bei der Umsetzung des N-Methyl-Derivats **57** mit Chloracetylchlorid wurde unter den gleichen Bedingungen, die beim Oxim **56** zu **58** geführt hatten, neben den syn- und anti-Isomeren[57] **59** auch das chlorfreie Produkt **60** erhalten.



57) Die sterische Zuordnung der beiden Oxime geschah in Analogie zu den Angaben von A.Stempel, I.Douvan, E.Reeder u. L.H.Sternbach, J.org.Chemistry 32, 2417 (1967), Fußnote 7.
Beim syn(α)-Isomeren **59** steht die OH-Gruppe syn (cis) zum Phenylring, der in 1-Stellung die Säureamidgruppe trägt, beim anti (β)-Isomeren hingegen anti (trans).

Löst man das entstandene Reaktionsgemisch durch Erhitzen in Äthanol, so kristallisiert **60** in farblosen Nadeln aus. Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektrum sprechen für eine Diazepinstruktur. Das IR-Spektrum zeigt im Bereich von 3500-2800/cm nur aromatische und aliphatische CH-Valenzschwingungen, bei 1700/cm eine intensive Lactamcarbonylbande sowie bei 1310/cm starke SO_2-Banden. Eine scharfe Bande bei 1265/cm kann der N-O-Valenzschwingung zugeordnet werden.

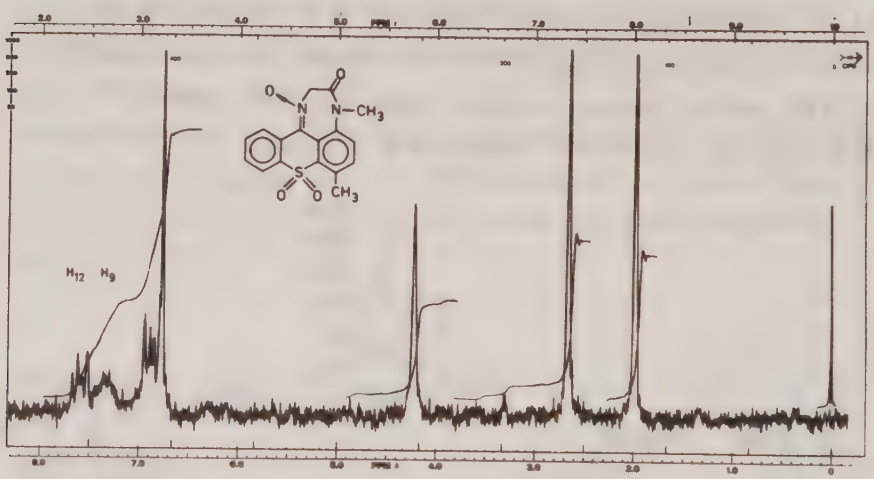


Abb. 12: NMR-Spektrum von 60 in CF_3COOD (Reg.Ber. um 60 Hz versch.)

Im Protonenresonanzspektrum, in CF_3COOH aufgenommen, (Abb. 12), erscheinen neben 3 Singuletts bei 3,0 ppm (CH_3), 3,65 ppm ($N-CH_3$) und 5,22 ppm (CH_2) 3 Multipletts für die aromatischen Protonen bei 8,6 (H_{12}), 8,33 (H_9) und 7,95-7,73 ppm (4H). Die paramagnetische Verschiebung der aromat. Methylgruppe und des Protons in 9-Stellung läßt sich durch den Anisotropieeffekt der Sulfonbrücke erklären. Das Proton in 12-Stellung wird durch Wasserstoffbrückenbindung mit dem Nitronsauerstoff stark entschirmt.

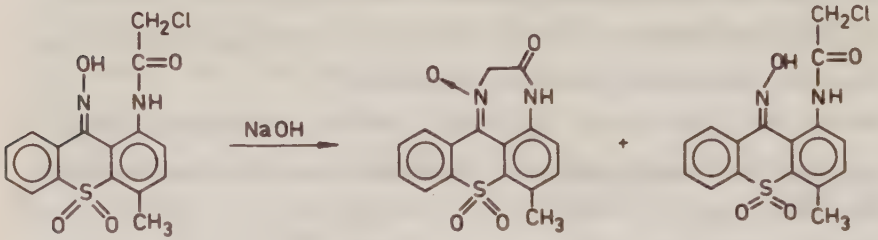
Neben **60** isolierte ich aus der Mutterlauge eine kristalline Verbindung (Schmp. 232°). Elementaranalyse und IR-Spektrum (breite NH- und OH-Assoziationsbanden im Bereich von 3400-3000/cm; Säureamidbande bei 1660/cm) passen auf eine Formulierung nach **59** Für eine syn-Konfiguration dieser Verbindung spricht ihr Verhalten gegenüber Natronlauge, in der sie sich spielend löst und nach Ansäuern unverändert zurückerhalten wird[58].

Unter milden Bedingungen (Extraktion mit warmem Alkohol) konnte aus dem Reaktionsgemisch schließlich auch das reine anti-Isomere von **59** isoliert werden. Dieses Produkt schmilzt bei 164°, rekristallisiert bei 168° und zersetzt sich ab 255°. Schon durch kurzes Erhitzen in Methanol tritt Ringschluß zu **60** ein, im alkalischen Milieu setzt sich das anti-Oxim **59** ebenfalls zu **60** um. Im IR-Spektrum ist die Säureamidbande im Vergleich zum syn-Isomeren um 15/cm zu höherer Frequenz verschoben.

---

58) A.Stempel, I.Douvan, E.Reeder und L.H.Sternbach, J.org. Chemistry 32, 2417 (1967)
haben den Einfluß der geometrischen Isomerie der Oximgruppe von 2-Halogenacetamido-benzophenon-oximen auf das Cyclisierungsverhalten im alkalischen Milieu untersucht. Während die anti-konfigurierten Oximderivate unter intramolekularer N-Alkylierung nur Benzodiazepinon-N-oxide bilden, reagieren die entsprechenden syn-Isomeren unter ähnlichen Bedingungen sowohl unter intra- als auch intermolekularer O-Alkylierung zu 4,1,5-Benzoxadiazocinonen bzw. Dimeren. Das Achtringsystem ist im alkalischen Medium meist instabil und lagert sich in das 3-Hydroxybenzodiazepin-2-on um. Unter den von mir gewählten Bedingungen (Raumtemperatur , 0,1 N Natronlauge) scheint **59**-syn jedoch stabil zu sein.

4.2.4. Beim Behandeln des Isomerengemisches **58** mit Natronlauge erhielt ich nach Ansäuern ein farbloses Substanzgemisch,das der DC -Analyse nach aus zwei Produkten bestand, die durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnten.



Außer dem gewünschten 7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno=(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid (**61**) gewann ich die gleiche chlorhaltige Substanz zurück, die auch Bestandteil des Ausgangsmaterials gewesen war (DC) und demnach nicht reagiert hatte. Analytische und optische Daten dieser Verbindung machen eine Formulierung als syn-Isomeres von **58** sehr wahrscheinlich. Das IR-Spektrum von **58** syn weist neben einer breiten, wenig strukturierten Bande bei 3200/cm für OH- und NH-Schwingungen Amid I-und II-Banden bei 1670 bzw. 1520/cm auf. Charakteristisch für die syn-Konfiguration der Oximgruppe ist die N-O-Absorption bei 940/cm. Im Protonenresonanzspektrum (Abb. 13) werden, außer einem Multiplett (Schwerpunkt bei 7,8 ppm) für 6 aromatische Protonen, vier Singuletts bei 13,0 (N-OH), 9,8 (NH), 4,3 (CH_2) und 2,73 ppm (CH_3) registriert (Intensitätsverhältnis 1:1:2:3). Die Signale der Oxim- und Amidprotonen verschwinden nach Zugabe von D_2O. Interessant an diesem Spektrum sind noch zwei Signale geringer Intensität bei 12,6 und 10,6 ppm., die ihrer chemischen Verschiebung nach auf eine Verunreinigung durch einen geringen Anteil an anti-Isomeren

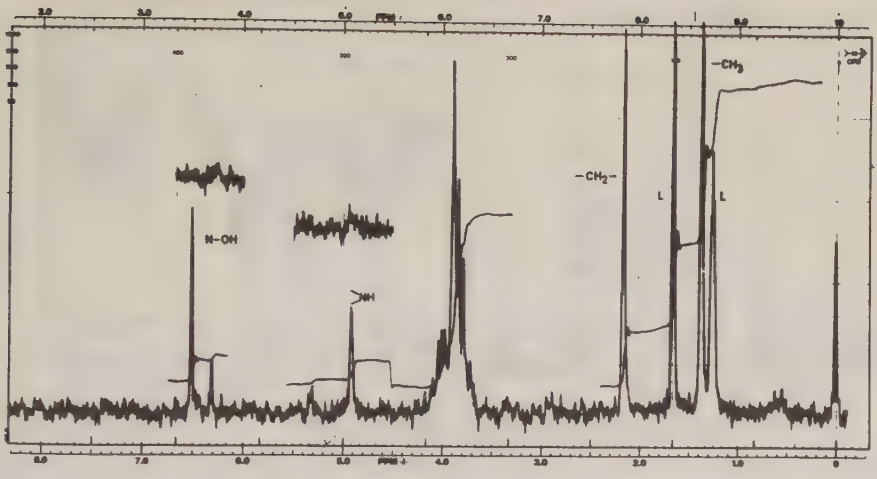


Abb. 13 : NMR-Spektrum von 58-syn in DMSO-d_6 (Reg.Bereich 1000)

erklärt werden können.Dieses könnte beim Aufarbeiten durch Isomerisierung entstanden sein. Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß diese Signale von einer tautomeren Iminoxid-Lactim Form verursacht werden.

Die Diazepinstruktur von **61** geht eindeutig aus den Analysen und spektralen Daten hervor.

Das IR-Spektrum (Abb. 14) zeigt bei 1690/cm eine starke Lactamcarbonylbande, bei 3200/cm eine NH-Assoziationsbande und bei 1280/cm eine N-Oxidbande. Beweisend für die cyclische Amidstruktur des 7-Ringes ist vor allem das Fehlen einer Amid II-Bande[29].

Im NMR-Spektrum (Abb. 15) erkennt man, neben einem Singulett für die Methylprotonen bei 3,0 ppm, drei Multipletts für die aromatischen Protonen bei 8,65 (H_{12}), 8,33 (H_9) und 7,95-7,45 ppm (4H). Besonders aufschlußreich für die Diazepinstruktur ist das um 5,22 ppm zentrierte 2H-Quartett(J_{AB}=13,5 Hz). Dieses AB-System wird durch das 100 MGH-Spektrum (**b**) eindeutig belegt. Die Aufspaltung ist lösungsmittel- und temperaturabhängig (s.S. **93**).

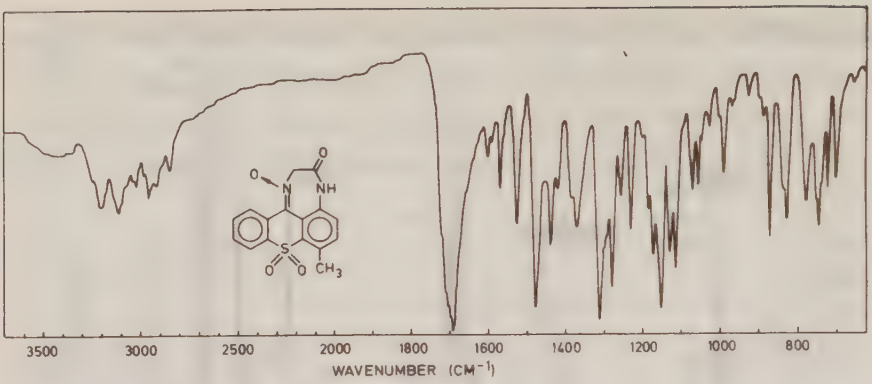


Abb. 14: IR-Spektrum (KBr) von 61

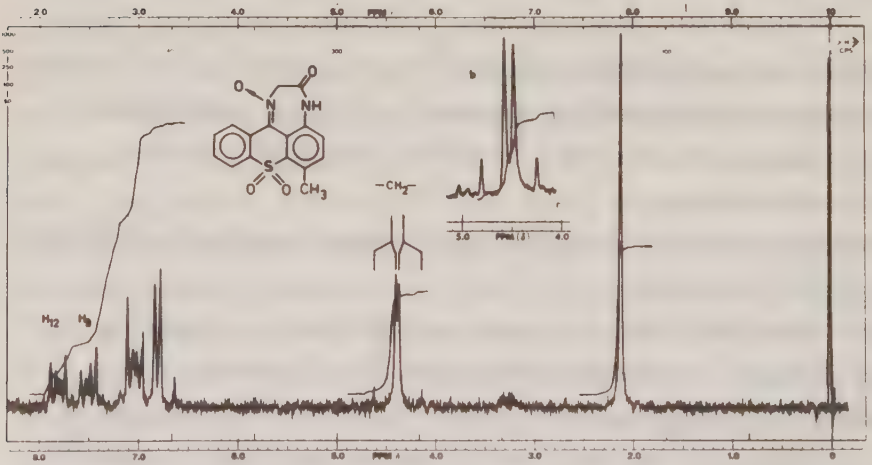


Abb. 15: NMR-Spektrum von 61 in CF_3COOD (Reg. Ber. um 50 Hz verschoben
b: Ausschnitt aus dem 100-MGH-Spektrum (Reg. Ber. um 250 Hz verschoben)

Das Massenspektrum von **61** (Abb. 16) zeigt ein ausgeprägtes Molekül-Ion M^+ bei m/e 328. Der Peak bei m/e 312 entspricht der Abspaltung eines Sauerstoffatoms der N-Oxid-Gruppe und beweist die

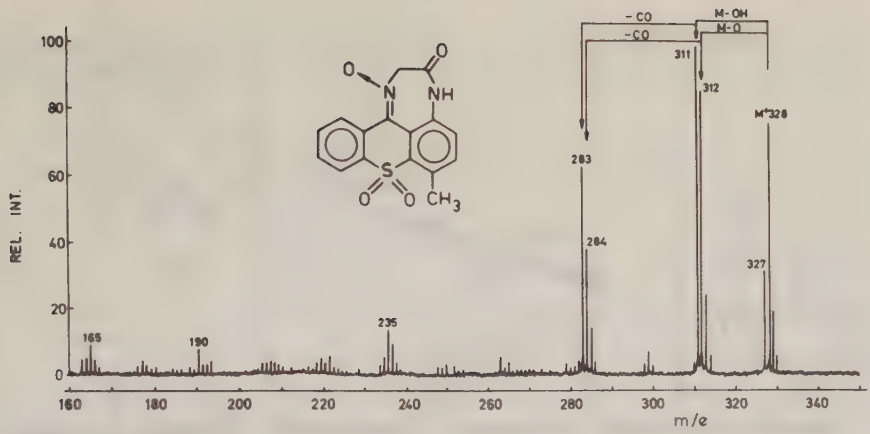


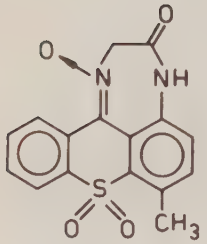
Abb. 16 : Massenspektrum von 61

Nitronstruktur[59]. Bevorzugt wird eine OH-Gruppe abgespalten (Basispeak bei m/e 311). Durch CO-Eliminierung aus dem Ion der Massenzahl 311 bildet sich ein Thioxantheno -1,3-diazin-Ion bei m/e 283.

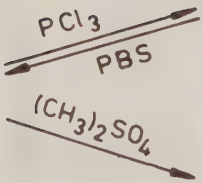
4.2.5. Zusätzliche Beweise für die Diazepinstruktur von **61** lieferten die chemischen Eigenschaften dieser Verbindung. Sie löst sich glatt in 0,1 N-Natronlauge und wird nach Ansäuern unverändert zurückgewonnen. Methylierung mit Dimethylsulfat führt in guten Ausbeuten zu **60** , das mit dem durch thermische Cyclisierung aus dem anti-Isomeren **59** erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktdepression zeigt. Ebenso leicht gelingt die Reduktion der N-Oxid-Gruppe mit Phosphortrichlorid zu **62** . Umgekehrt wird durch Oxidation von **62** mit m-Chlorperbenzoesäure (PBS) **61** zurückgewonnen.

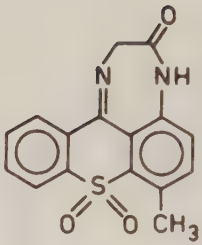
---

59) G. Spiteller, Massenspektroskopische Struktur-Analyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie 1966, S. 271
T.A.Bryce und J.R.Maxwell, Chem.Commun. 1965, 206

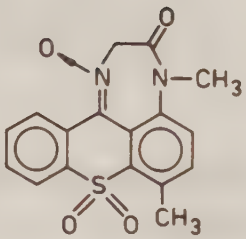


61





62



60

Die Struktur des Reduktionsproduktes **62** wird außerdem durch spektrale und analytische Daten belegt. Im IR-Spektrum erscheint die Lactamcarbonylbande bei 1700/cm. Eine Bande bei 1280/cm fehlt, womit die für **61** getroffene Zuordnung der N-O-Valenzschwingung bewiesen ist. Das Kernresonanzspektrum (Abb. 17) zeigt neben einem Singulett für die Methylprotonen bei 3,0 ppm ein Multiplett für 6 aromatische Protonen (Schwerpunkt bei 8,1 ppm). In Übereinstimmung mit der Reduktion der N-Oxidgruppe wird das Proton H_{12} zu höherem Feld verschoben. Bemerkenswert sind chemische Verschiebung und Aufspaltung der Methylenprotonen bei 4,95 ppm. Während im NMR-Spektrum der oxidierten Verbindung **61** die CH_2-Gruppe ein AB-System liefert, zeigen die Methylenprotonen des Reduktionsproduktes **62** ein um 0,27 ppm zu höherem Feld verschobenes Multiplett. Läßt sich die unterschiedliche chemische Verschiebung noch durch

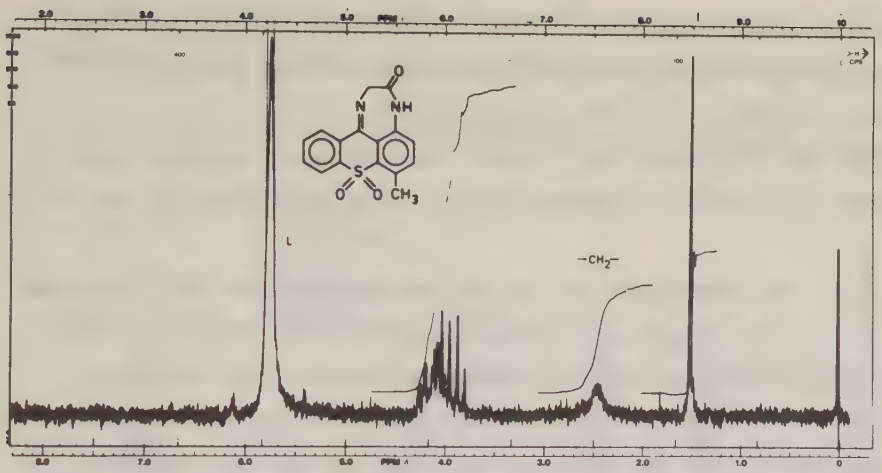


Abb. 17 : NMR-Spektrum von 62 in CF_3COOD (Reg.Bereich 1000)

einen induktiven Effekt der benachbarten N-Oxid-Gruppe erklären, so muß zur Deutung der Aufspaltung die Konformation dieser Verbindung betrachtet werden. (s.S. **85**).

Das Massenspektrum (Abb. 18) bestätigt mit einem Signal bei m/e

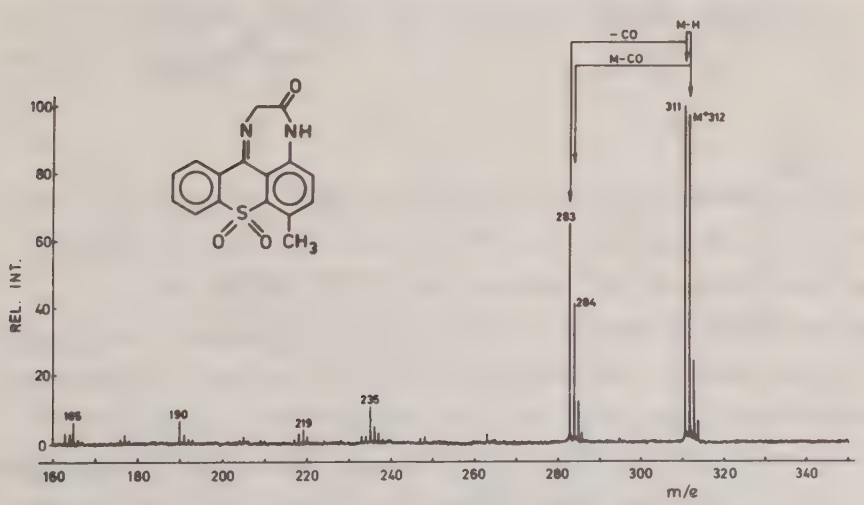
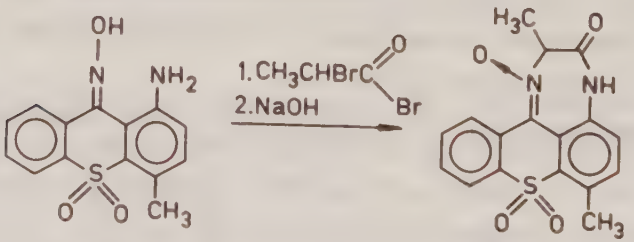


Abb. 18 : Massenspektrum von 62

312 das Molekulargewicht. Weiterhin erkennt man, daß die Fragmentierung von **62** auf gleichen Wegen verläuft wie bei **61** (nach Abspaltung des Nitronsauerstoffs).

60 und **62** lösen sich nicht in Natronlauge. Zwanglos folgt daraus die durch die Nitronstruktur bedingte NH-Acidität von **61** .

4.2.6. In gleicher Weise, wie die Darstellung von **61** erfolgte, ließ sich das in 2-Stellung methylierte Diazepinon **63** synthetisieren. Aus **56** und α-Brompropionylbromid wurde das 1-(α-Brompropioamido)-4-methyl-thioxanthon-oxim-10, 10-dioxid hergestellt, das ohne weitere Reinigung bei der Umsetzung mit Natronlauge das Cyclisierungsprodukt **63** in etwa 20 proz. Ausbeute lieferte.



56 63

In Übereinstimmung mit der Struktur von **63** erscheint im IR-Spektrum eine Carbonylbande bei 1710/cm, eine NH-Bande bei 3200/cm und eine N-O-Bande bei 1280/cm. Eine Amid II-Bande fehlt.
Das NMR-Spektrum (DMFA-d_6) zeigt außer einem Singulett bei 2,8 ppm (CH_3 am Aromaten) drei Multipletts für 6 aromatische Protonen im Bereich von 7,5-8,8 ppm. Bei 4,92 ppm erscheint ein Quartett (J = 6Hz) für das Proton in 2-Stellung, verursacht durch Kopplung mit der benachbarten Methylgruppe, die ihrerseits ein Dublett bei 1,58 ppm (J = 6Hz) liefert. Abb. 19 zeigt das NMR-Spektrum von **63** in Pyr.-d_5,

das durch Verunreinigungen des Lösungsmittels ein zu hohes Aromaten-Integral sowie einen Wasser-Peak bei 4,3-4,6 ppm zeigt.

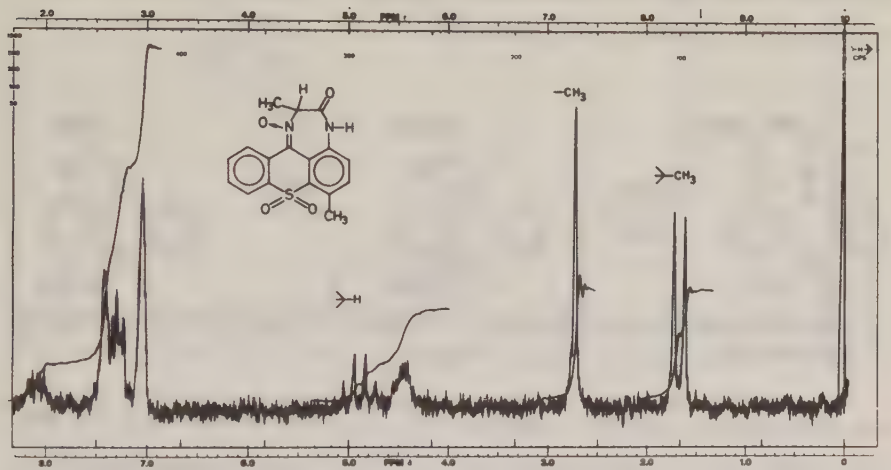


Abb.19: NMR-Spektrum von 63 in Pyr.-d_5 (Reg. Ber. um 10 Hz versch.)

Im Massenspektrum von **63** entspricht der Basispeak bei m/e 342 dem Molekül-Ion. Typisch für die Nitronstruktur ist wiederum der M^+-16 Peak bei m/e 326. Die weitere Fragmentierung kann der Abb. **20** entnommen werden.

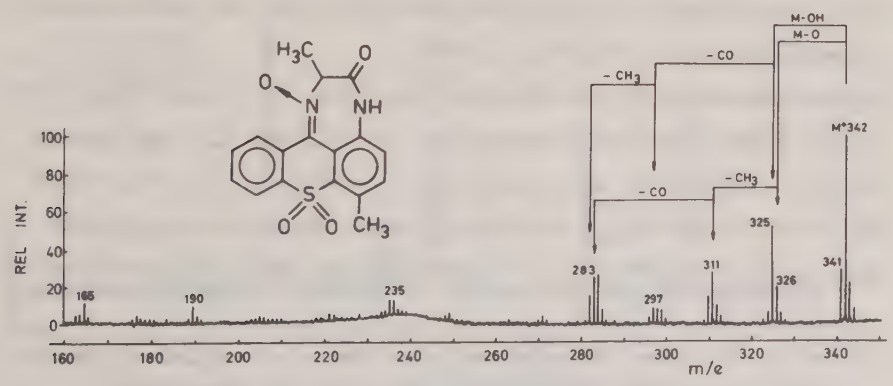
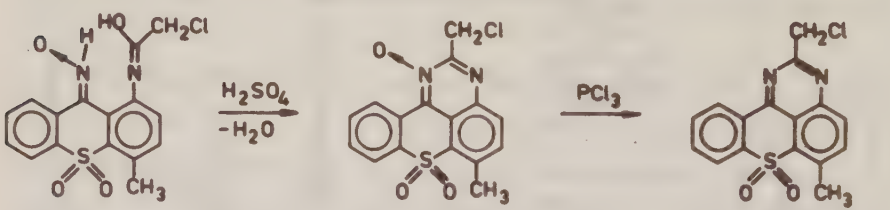


Abb. 20: Massenspektrum von 63

4.3. Das Isomerengemisch **58** cyclisiert beim Behandeln mit konz. Schwefelsäure (Raumtemperatur) unter Wasserabspaltung nahezu quantitativ zum 2-Chlormethyl-6-methyl-thioxantheno (1,9 -de) -pyrimidin-1,7,7-trioxid (**64**)[60] .



58-syn/anti **64** **65**

Bemerkenswert an dieser Reaktion ist, daß sie, unabhängig von der Konfiguration der Oximgruppe, das gleiche Cyclisierungsprodukt liefert. Im Gegensatz dazu hatte bei der Umsetzung des Isomerengemisches **58** mit Natronlauge (siehe 4.2.4.) nur das anti-Isomere unter intramolekularer N-Alkylierung zum 1,4-Diazepinon reagiert, während das syn-Isomere unverändert blieb.

In Übereinstimmung mit der Struktur des Dehydratisierungsproduktes fehlen im IR-Spektrum NH-, OH- und Säureamidbanden. Ansonsten zeigt dieses Spektrum große Ähnlichkeit mit dem des 2-Chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxids (**24a**).

Strukturbeweisend ist das NMR-Spektrum (Abb. 21). Neben Singuletts für die Methyl- und Methylenprotonen bei 3,1 und 5,13 ppm werden zwei Multipletts für die aromatischen Protonen bei 7,6-8,45 ppm (5H) und 10,2 ppm (H_{11}) registriert. Eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Proton in 11-Stellung und dem Nitronsauerstoff

---

60) Das gleiche Produkt entstand beim Erhitzen von **58** in Toluol unter Zusatz von Phosphorpentoxid in 50 prz. Ausbeute.

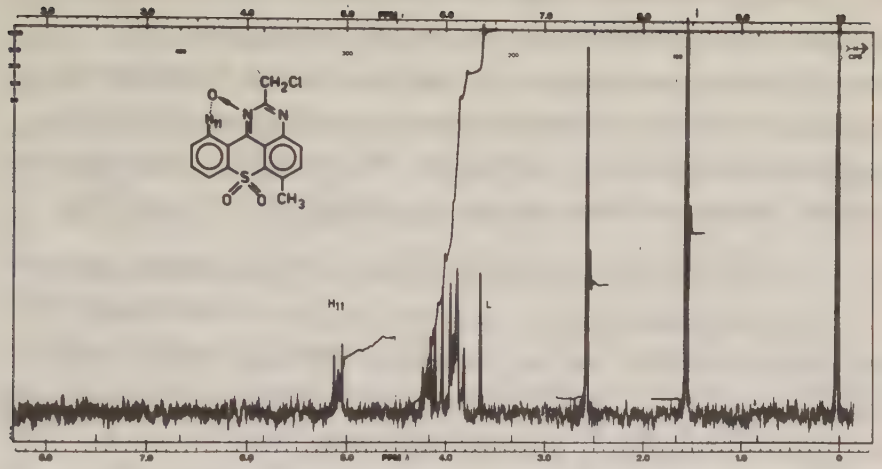


Abb. 21: NMR-Spektrum von 64 in $CDCl_3$ (Reg.Ber. 1000)

ist wegen des koplanaren Baues des tetracyclischen Ringsystems (Dreiding-Modelle) besonders begünstigt und bedingt die große chemische Verschiebung.

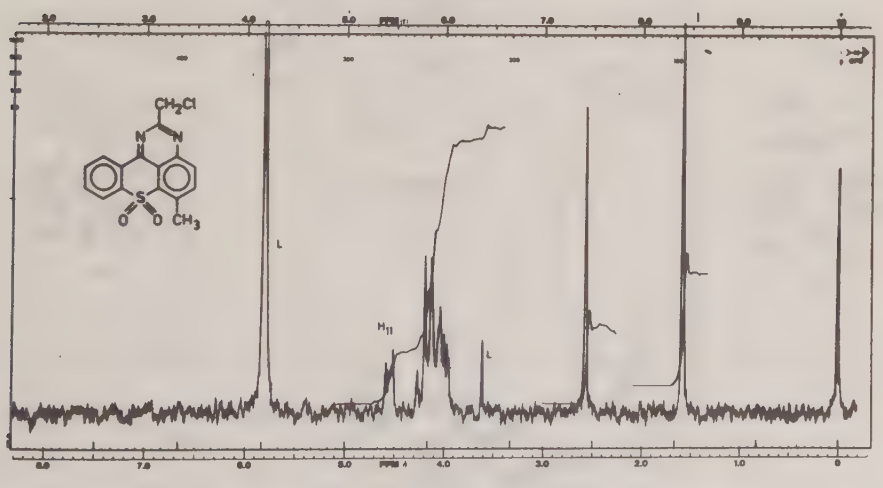
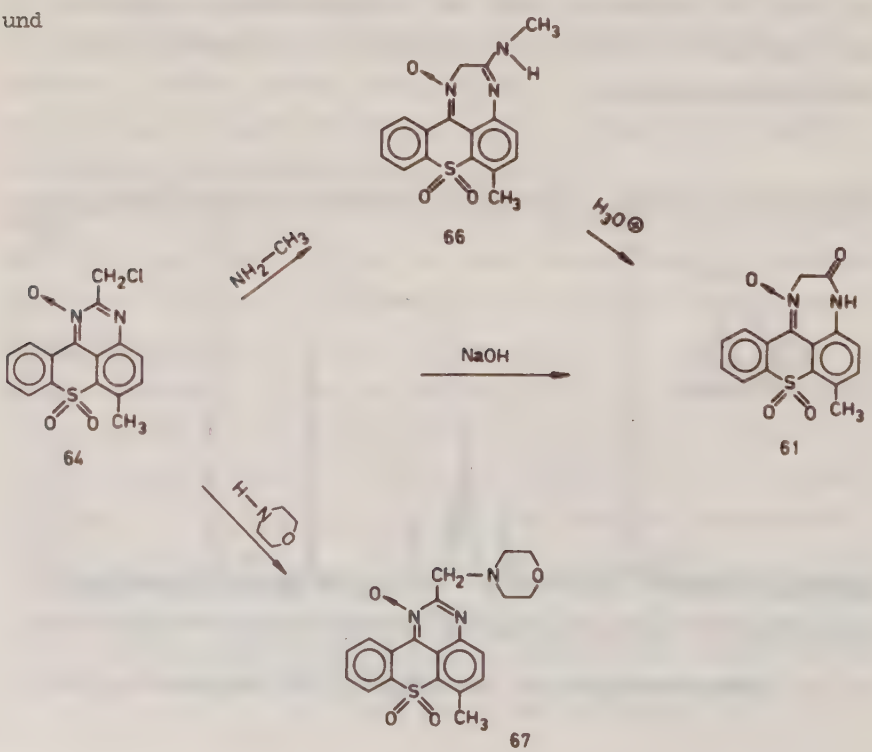


Abb. 22: NMR-Spektrum von 65 in $CDCl_3/CF_3COOH$ (Reg.Bereich 1000)

Die Zuordnung für das Proton in 11-Stellung wird durch den Befund gestützt, daß im NMR-Spektrum des Reduktionsproduktes **65** (Abb. 22) das H_{11}-Multiplett (9,1 ppm) um 1,1 ppm zu höherem Feld verschoben wird. Die übrigen 5 aromatischen Protonen liefern ein komplexes Multiplett bei 8,4-7,8 ppm. Für die Methyl- und Methylenprotonen erscheinen Singuletts bei 3,2 (CH_3) und 5,14 ppm (CH_2).

4.4. Da 2-Chlormethyl-chinazolin-3-oxid sich ohne Schwierigkeit mit Donatornukleophilen umsetzte, lag der Gedanke nahe, diese Reaktionen auch auf das Chinazolin **64** auszudehnen. Unter diesem Gesichtspunkt sollten Umsetzungen von **64** mit Natronlauge, Methylamin und Morpholin durchgeführt werden.

4.4.1. Die Reaktion von **64** mit äthanolischer Natronlauge führte unter Umlagerung zu **61**, das sich nach Schmp., Mischschmp. und



IR-Spektrum als identisch mit dem aus **58** erhaltenen Produkt erwies. Mit Methylamin in Methanol reagiert **64** in einer exothermen Reaktion äußerst rasch und in hohen Ausbeuten zu **66** . Morpholin, als Beispiel für ein sekundäres Amin, setzt sich wesentlich langsamer zu **67** um.

Ein Vergleich der optischen Eigenschaften von **66** und **67** mit denen des Ausgangsproduktes **64** ermöglicht eine eindeutige Strukturzuordnung.

Das Elektronenspektrum (Abb. 23) von **67** ($\lambda_{max.}$ 242,284,350 und 398 nm) zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf wie das Chinazolin **64** und unterscheidet sich deutlich von dem des Diazepins **66** ($\lambda_{max.}$ 270,328 und 375 nm).

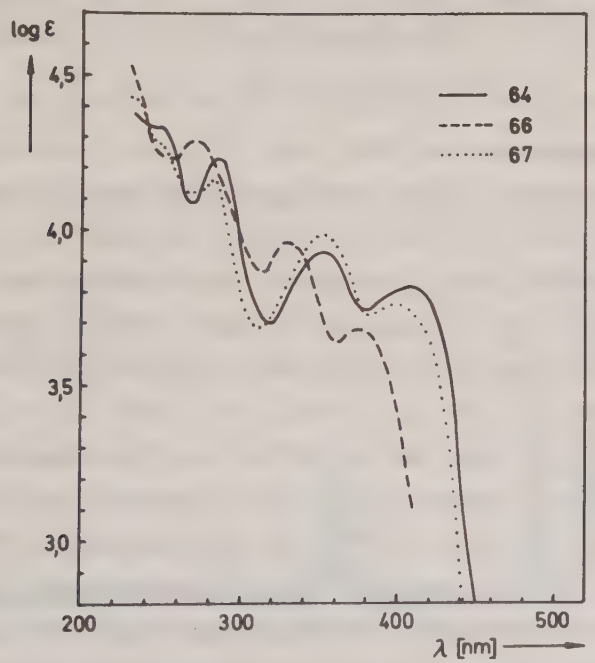


Abb. 23 : UV-Spektren von 64, 66 und 67 in Chloroform

Das IR-Spektrum von **66** (Abb. 24) zeigt die für 1,4-Benzodiazepine (z.B. Chlordiazepoxid) typisch starke C=N-Bande bei 1610/cm, sowie Banden mittlerer Intensität bei 1595, 1585 und 1575/cm. Im Spektrum des Morpholinderivates treten in diesem Bereich dagegen nur Banden geringer Intensität auf.

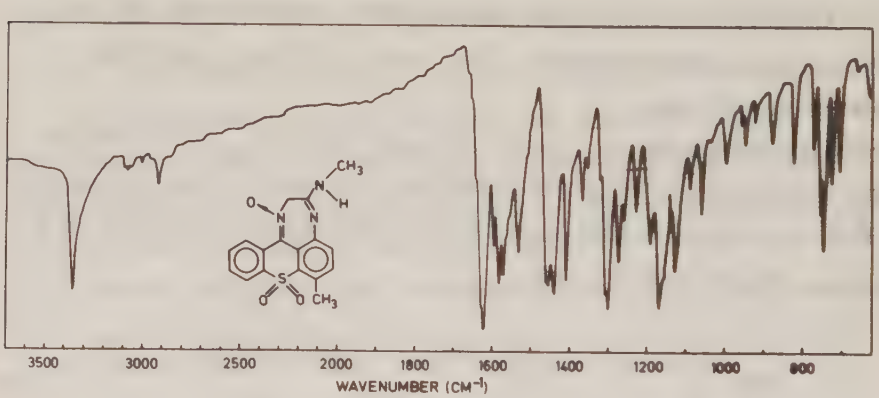


Abb. 24: IR-Spektrum (KBr) von 66

Das Kernresonanzspektrum von **66** (Abb. 25) ist nur mit einer Diazepinstruktur vereinbar. Sechs aromatische Protonen werden durch drei Multipletts bei 7,8 (4H), 8,34 (H_9) und 8,8 ppm (H_{12}) wiedergegeben. Die Protonen der CH_2-Gruppe und der CH_3-Gruppe am Aromaten zeigen Signale bei 5,47 ppm bzw. 3,0 ppm. Durch Spin-Spin-Kopplung mit dem Aminproton (m,9,55 ppm) erscheinen die N-Methylprotonen als Dublett bei 3,54 ppm (J=5Hz). Nach Zugabe von CF_3COOD verschwindet das NH-Signal und das Dublett wird zum Singulett. Eine tautomere 3-Methyliminostruktur kann daher ausgeschlossen werden. Die NMR-Spektren von **67** und **64** sind im aromatischen Bereich identisch; das spricht ebenso für eine 1,3-Diazinstruktur von **67** wie die chemische Verschiebung der Methylenprotonen, die 4,2 ppm beträgt. Die acht Protonen des Morpholinrestes liefern ein A_2B_2-Spektrum bei 3,96-3,8 ppm (CH_2-O-CH_2) und 2,96-2,8 ppm

(CH_2-N-CH_2). Für die Methylgruppe wird ein Singulett bei 3,1 ppm registriert. Die Flächenverhältnisse aller Signale stimmen mit den berechneten überein.

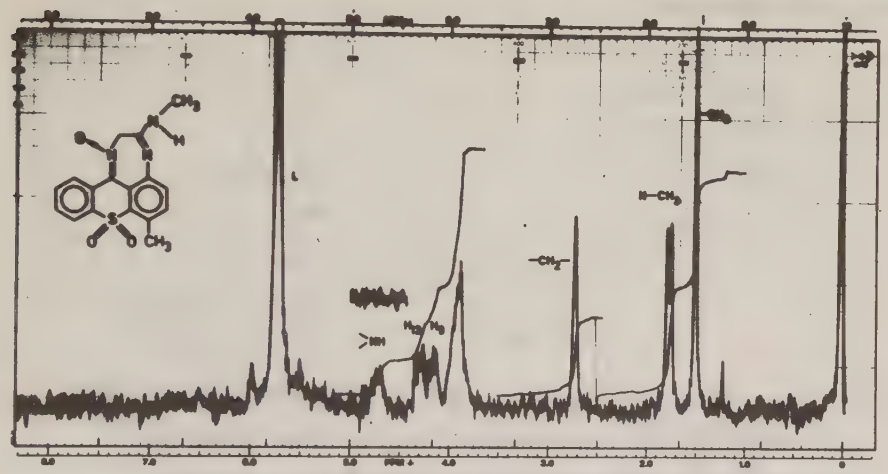


Abb. 25: NMR-Spektrum von 66 in CF_3COOH (Reg. Bereich 1000)

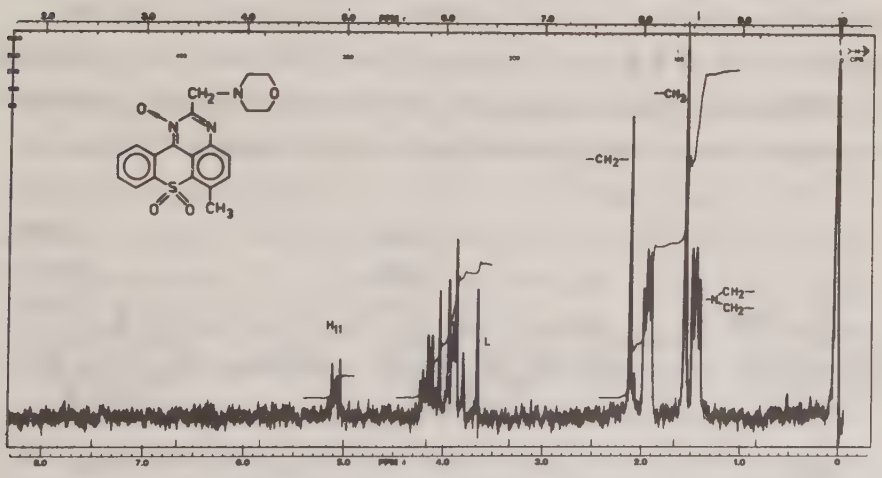
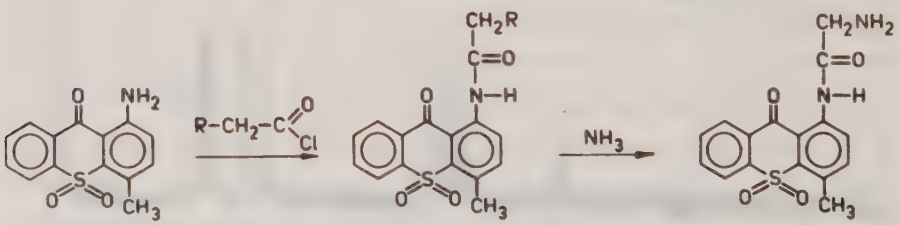


Abb. 26: NMR-Spektrum von 67 in $CDCl_3$ (Reg. Bereich 1000)

4.4.2.1. Auf chemischem Wege ließ sich **66** durch sein Hydrolyseprodukt **61** beweisen: dazu wurde **66** zunächst in sein Hydrochlorid überführt und dieses durch Erhitzen in schwach saurem Milieu hydrolysiert.

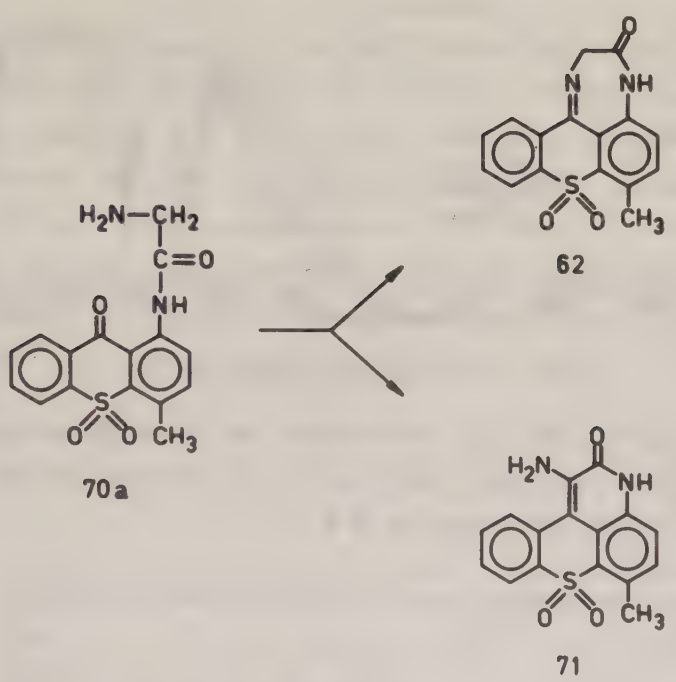
4.5. Das durch Reduktion von **61** zugängliche Derivat **62** ließ sich auf unabhängigem Wege in einer über vier Stufen verlaufenden Synthese (**55** ⟶ **62**) darstellen. Ausgehend vom 1-Amino-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**55a**) wurde mit Chloracetylchlorid **68a** hergestellt und daraus durch Finkelstein-Reaktion das Jodid **69a**, das ebenfalls bei der Umsetzung von **55a** mit Jodacetylchlorid entstand. Beim Behandeln von **69a** mit flüssigem Ammoniak erhielt ich in 90 proz. Ausbeute 1-Aminoacetamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**70a**).



55a 70a

68 a: R = Cl
69 a: R = J

Der Ringschluß von **70a** zu **62** gelang am besten durch Erhitzen in Pyridin.



Als Nebenprodukt erhielt ich in etwa gleichen Mengen eine gelbe kristalline Substanz, die bis 360° keinen Schmelzpunkt zeigte. Aufgrund der Analysendaten, des IR- und UV-Spektrums handelt es sich bei dieser Verbindung wahrscheinlich um das isomere Aminochinolonderivat **71** . Der Reaktionsverlauf **70a** ⟶ **71** (Typ Knoevenagel-Reaktion) ist nicht überraschend, da die Bildung von Chinolonderivaten in einer Konkurrenzreaktion bei der Umsetzung analoger Benzophenonderivatehäufig beobachtet wurde[20] .

Im IR-Spektrum (Abb. 27) erscheinen neben einer breiten NH-Assoziationsbande um 3000/cm zwei charakteristische Absorptionsbanden für die primäre Aminogruppe bei 3460 und 3320/cm. Eine starke

Carbonylbande tritt bei 1665/cm auf.

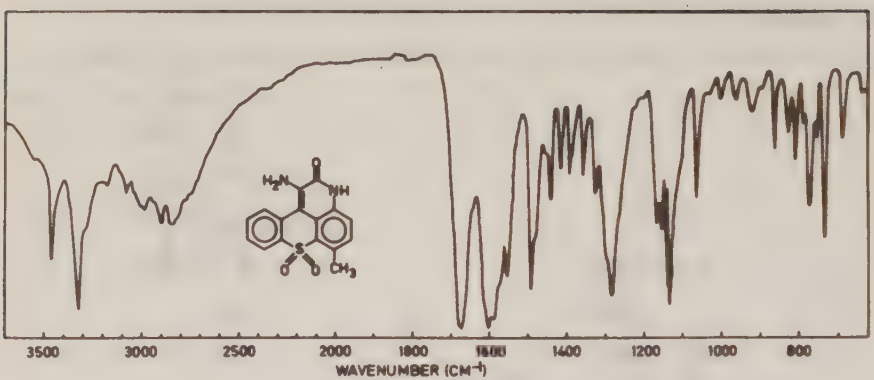


Abb. 27: IR-Spektrum (KBr) von 71

Das UV-Spektrum (Abb. 28) läßt sich mit dem des 3-Amino-4-phenyl-6-chlor-2(1H)-chinolons vergleichen[22] und unterscheidet sich deutlich von dem des Diazepins **62** .

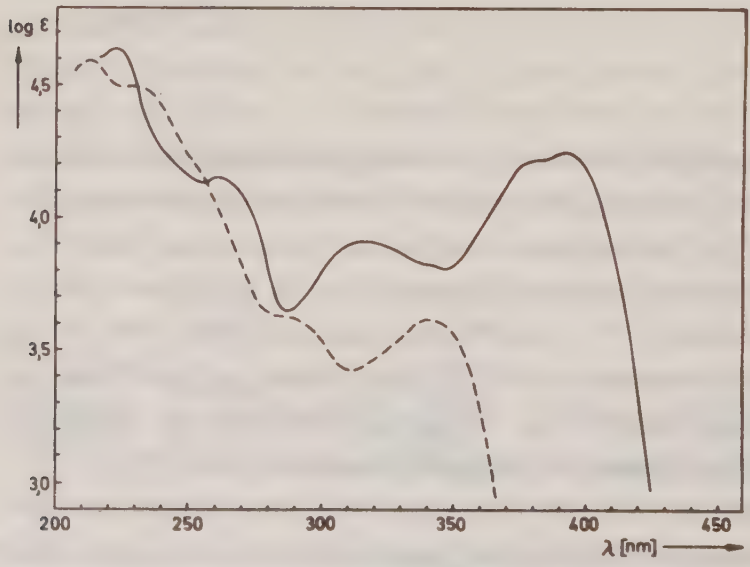
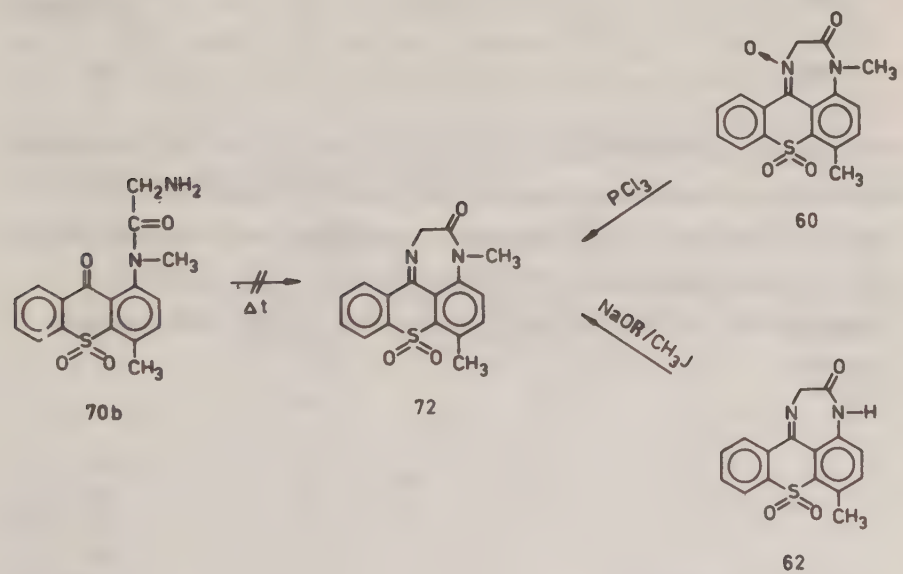


Abb. 28: UV-Spektren von 62 (- - - -) und 71 (——)

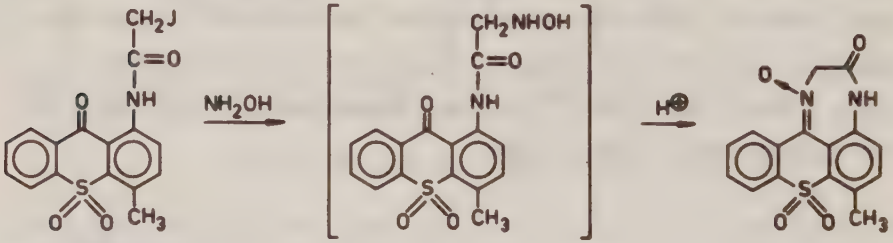
Auf die NMR-Spektroskopie mußte verzichtet werden, da für die Substanz kein geeignetes Lösungsmittel gefunden wurde.

4.5.1. Die Cyclisierung des analogen 1-(N-Methyl-N-chloracetamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxids (**70b**) zum N_4-Methyldiazepinon **72** gelang nicht. **72** ließ sich jedoch durch Reduktion von **60** oder durch Methylierung von **62** gewinnen, war aber stets mit 10-20% Ausgangsmaterial verunreinigt[61]. Das NMR-Spektrum zeigt für die Ringmethylenprotonen ein Doppeldublett (δ_A= 5,09; δ_B= 4,00 ppm; J_{AB}= 12 Hz). Die Aufspaltung muß konformativ bedingt sein (siehe S.85).



61) Verunreinigungen von **72** durch **60** bzw. **62** ließen sich dünnschichtchromatographisch und NMR-spektroskopisch nachweisen.

4.6. Eine neue Variante[62] zur Darstellung des Trioxids **61** bot sich ausgehend vom 1-Jodacetamido -4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**69a**) an. Dieses sollte durch Umsetzung mit Hydroxylamin in das 2-Hydroxyaminoacetamidoderivat **73** überführt werden, das beim Erhitzen mit äthanolischer Salzsäure **61** liefern müßte.



69a **73** **61**

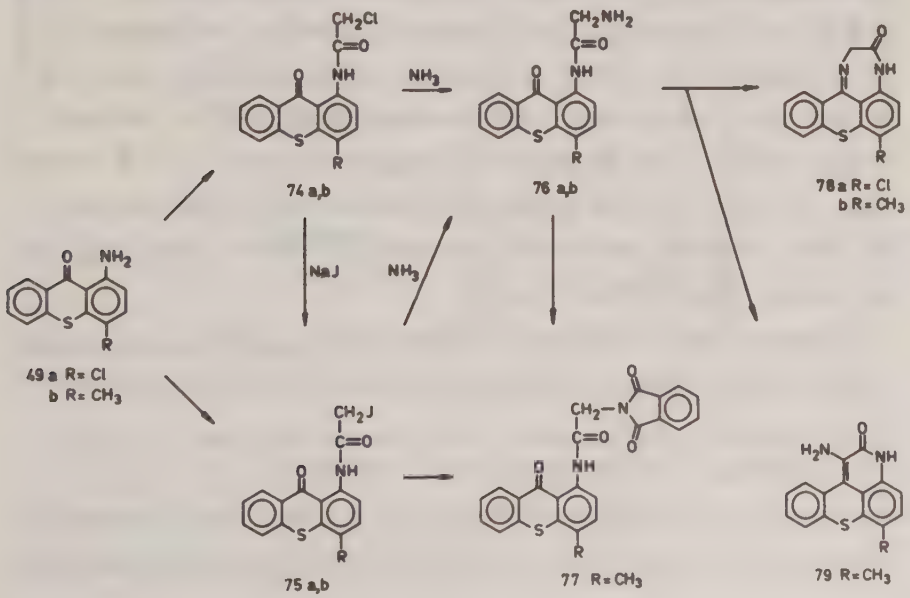
Die Reaktion **69a → 73** verlief nicht einheitlich. Das gebildete halogenfreie Reaktionsgemisch bestand aus drei Produkten (DC), die nicht getrennt werden konnten. Es enthielt aber offensichtlich das cyclisierungsfähige Hydroxyaminoderivat **73** , da beim Behandeln mit HCl/Äthanol das Trioxid **61** in ca. 10% Ausbeute entstand.

---

62) S.C. Bell, R.J. Mc Caully und S.J. Childress, J. heterocyclic Chem. 4, 647 (1967)

4.7. Die bisher synthetisierten Thioxantheno -1,4-diazepine zeigen als gemeinsames Strukturmerkmal eine Sulfonbrücke zwischen den aromatischen Ringen **A** und **C**. Für Pharmazeuten interessanter sind jedoch Verbindungen mit einer Thioaetherstruktur. Die Synthese dieser Stoffklasse, die auf dem unter 4.1. geplanten Wege an der Darstellung eines Oxims gescheitert war, sollte nun in Anlehnung an das unter 4.5. beschriebene Verfahren versucht werden.

4.7.1. Chloracetylierung der Aminoketone **49 a,b** lieferte die 1-Chlor-acetamidothioxanthone **74 a,b** . Die Überführung in die entsprechenden Aminosäureamide **76 a,b** gelang mit diesen Chlorderivaten und flüssigem Ammoniak nur in mäßigen Ausbeuten, jedoch recht glatt (95%) mit den Jodiden **75 a,b** . Diese ließen sich ohne Schwierigkeiten entweder durch Umhalogenierung aus den Chloriden **74 a,b** oder direkt aus den Aminoketonen durch Umsetzung mit Jodacetylchlorid gewinnen.



Analysen und spektrale Daten (s. exp. Teil) sichern die schon von der Synthese her eindeutige Struktur der Verbindungen **74 — 76**. Von **76 b** wurde auch ein Derivat angefertigt: Umsetzung mit Phthalsäuredichlorid führt zu **77**, das ebenfalls aus der Jodverbindung **75 b** und Kaliumphthalimid gebildet wird. Mit Bindon in Eisessig geben die Aminosäurederivate die für die freie Aminogruppe charakteristische Blaufärbung[63]. In orientierenden Versuchen sollten nun mit dem leichter zugänglichen **76 b** die Cyclisierungsbedingungen erprobt werden. In siedendem Toluol mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure trat kein Ringschluß ein. Nach 24 std. Erhitzen einer stark verdünnten Pyridinlösung (1 : 100) erhielt ich außer nicht umgesetztem Ausgangsmaterial in etwa gleichen Mengen (jeweils 8-10%) eine gelbe (**79**) und eine farblose Substanz (**78 b**). Aufgrund der übereinstimmenden Elementaranalysen und Molekulargewichte (MS) mußte es sich um isomere Produkte handeln.

Es war anzunehmen, daß, ebenso wie bei der Cyclisierung von **70 a** → **62**, als Nebenprodukt ein Aminochinolonderivat entstanden war. Das IR-Spektrum der gelben Verbindung bestätigte diese Vermutung. Es zeigt bei 1670/cm eine starke Carbonylbande und bei 3460 und 3320/cm zwei scharfe NH-Banden. Im Massenspektrum von **79** treten außer dem sehr stabilen Molekül-Ion bei m/e 280 (100%) und dem M-1 Peak (24%) nur Bruchstücke geringer Intensität (unter 5%) auf, die schwer aufzuschlüsseln sind.

---

63) G. Wanag, Z. analyt. Chem. 113, 21 (1938)

IR-, NMR- und das Massenspektrum der farblosen Verbindung belegen eindeutig die Diazepinstruktur **78 b** .

Das IR-Spektrum, in KBr ($CHCl_3$) aufgenommen, zeigt bei 1700/cm (1687/cm) eine C=O-Bande und bei 3190/cm (3390/cm) eine NH-Bande. Die Amid II-Bande fehlt.

Im NMR-Spektrum (Abb. 29) werden die Methylprotonen durch ein Singulett bei 2,4 ppm, die Methylenprotonen durch ein stark verbreitertes Singulett bei 4,23 ppm wiedergegeben. Im aromatischen Bereich erscheint das Proton in 6-Stellung durch o-Kopplung als Dublett bei 7,06 ppm (J_{AB}= 8 Hz). Dem bei tieferem Feld liegenden Proton in 5-Stellung sind die Signale der Protonen in 9-,10-u.11-Stellung überlagert (7,6-7,33 ppm). Das Multiplett bei 7,96 ppm wird durch das Proton in 12-Stellung verursacht. Das NH-Proton (10, 5 ppm) verschwindet nach Zusatz von D_2O.

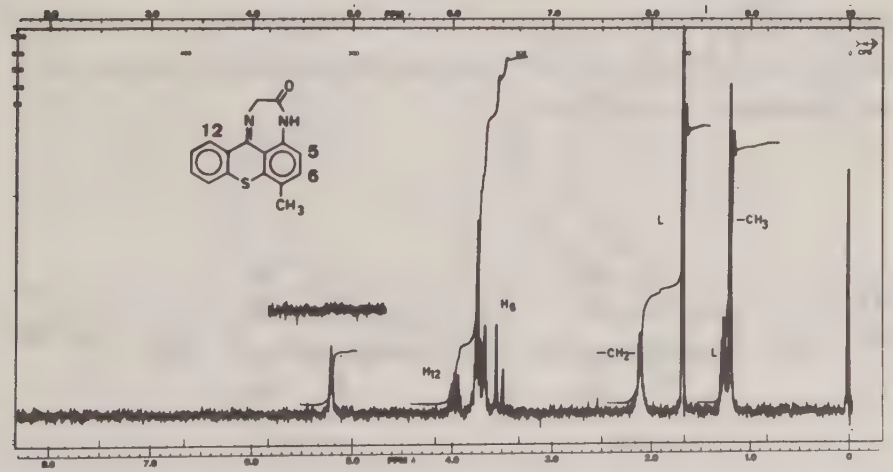


Abb. 29: NMR-Spektrum von 78 b in DMSO-d_6 (Reg. Bereich 1000)

Im Massenspektrum (Abb. 30) wird in Übereinstimmung mit dem berechneten Molekulargewicht bei m/e 280 die Molekülionen-Spitze gefun-

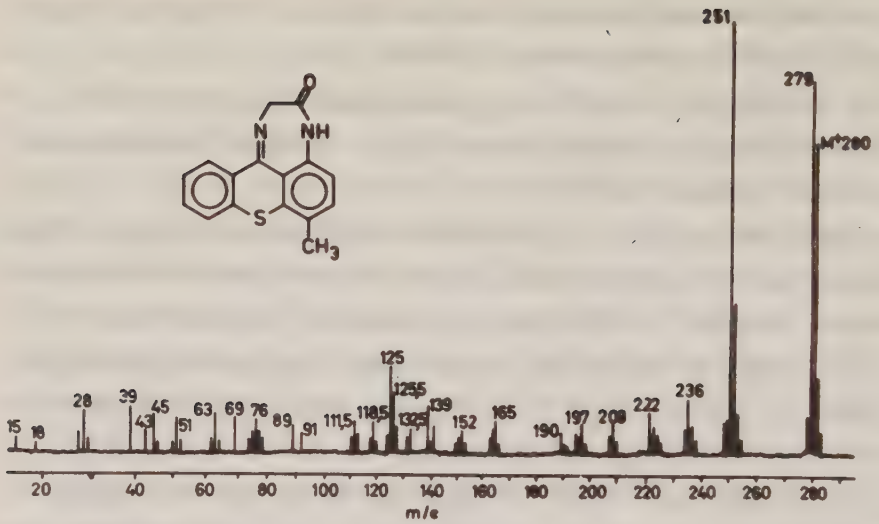
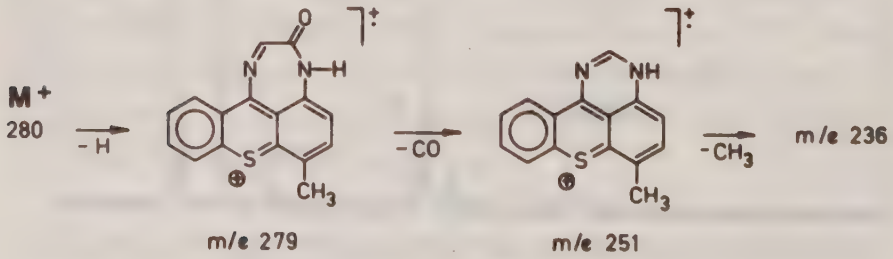


Abb. 30 : Massenspektrum von 78 b

den. Der Basispeak bei m/e 251 entsteht durch aufeinander folgende Abspaltung von Wasserstoff (m/e 279) und Kohlenmonoxid. Das Fragment bei m/e 236 wird durch Verlust der Methylgruppe aus dem Ion der Massenzahl 251 gebildet.



Die mäßigen Ausbeuten an **78 b** einerseits und die Bildung des unerwünschten Chinolons als Nebenprodukt andererseits, führten zu einer intensiven Suche nach besseren Cyclisierungsbedingungen. Nach

dem Verdünnungsprinzip[64] ließ sich die Ausbeute an **78b** nicht wesentlich verbessern. Ebenso wenig nutzte der Zusatz von Bariumoxid. In $CHCl_3$ mit P_2O_5 entstanden hochschmelzende, vermutlich polymere Produkte, die sich nicht reinigen und identifizieren ließen. Schließlich fand ich mit Pyridinhydrochlorid ein Reagenz, das die Cyclisierung **76** ⟶ **78** im gewünschten Sinne hervorragend beschleunigte und die Bildung des Nebenproduktes völlig unterdrückte. **78b** erhielt ich nun in durchschnittlich 70-80 proz. Ausbeute. Ebenso gut gelang die Cyclisierung von **76a** zu **78a**, das für pharmakologische Untersuchungen von weit größerem Interesse war und als Vorstufe zur Synthese eines Analogon zum Diazepam benötigt wurde. UV- IR-(Abb. **31**) und NMR-Spektren der Chlorverbindung **78a** sind in guter Übereinstimmung mit den Spektren der Methylverbindung **78b**.

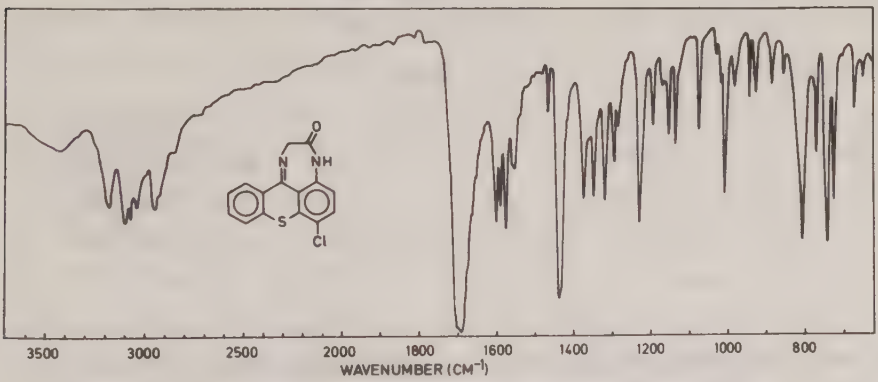


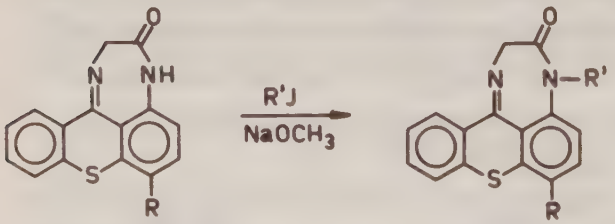
Abb. 31: IR-Spektrum (KBr) von 78 a

Das Protonenresonanzspektrum (Pyr.-d_5) zeigt im Bereich von 8,6-7,4 ppm komplexe Multipletts für 6 aromatische Protonen und bei 4,53 ppm ein aufgespaltenes Signal für die Methylenprotonen. Ein Signal bei 11,8 ppm wurde dem NH-Proton zugeordnet, da es bei der Deuterierung verschwindet.

64) K. Ziegler in Houben-Weyl-Müller 4, II (1953) S. 738

Es gelang mir aber nicht, das N-Methylderivat **76 c** zu cyclisieren. Dieser Befund steht im Gegensatz zu Beobachtungen bei analogen Benzophenonderivaten, die besonders leicht Benzodiazepine bilden[30], stimmt aber mit den unter 4.5.1. gemachten Beobachtungen überein.

4.7.2. Durch Methylierung von **78 a** mit Methyljodid/Natriummethylat in DMFA konnte ich das Diazepam-Analoge **80 a** in 60 proz. Ausbeute erhalten. In gleicher Weise ließ sich **78 b** mit Methyl- bzw. Äthyljodid zu **80 b,c** umsetzen.



78 a,b 80 a-c

	R	R'
80 a	Cl	CH_3
b	CH_3	CH_3
c	CH_3	C_2H_5

In Übereinstimmung mit der Struktur der N-alkylierten Produkte fehlt im IR-Spektrum eine NH-Bande. Die Carbonylbande wird bei **80 a,c** im Vergleich zu den Spektren von **78 a, b** um 10-20/cm zu niedriger Frequenz verschoben, bei **80 b** ist sie außerdem aufgespalten (1695 u. 1680/cm).

Strukturbeweisend für **80 a** ist das Massenspektrum (Abb. 32). Es zeigt neben dem Molekülion bei m/e 314 einen starken M-1 Peak. Durch CO-Eliminierung entstehen die Fragmente bei m/e 286 und

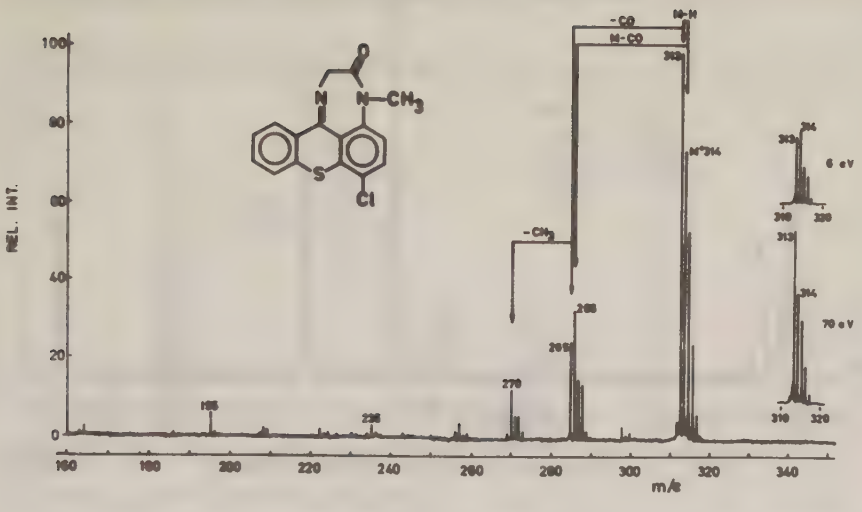


Abb. 32: Massenspektrum von 80 a

m/e 285. Abspaltung der Methylgruppe aus dem Ion der Massenzahl 285 führt zum Ion bei m/e 270, das durch Verlust eines Chloratoms vermutlich das Fragment bei m/e 235 bildet.

Im NMR-Spektrum von **80 a** ($CDCl_3$) werden 4 aromatische Protonen durch 2 Multipletts um 8,03 (H_{12}) und 7,46 ppm (3H) wiedergegeben. Für die Protonen in 5-u. 6-Stellung resultiert im Bereich von 7,41-7,03 ppm ein AB-Quartett (J_{AB}= 9 Hz) . Die chemische Verschiebung der Methylenprotonen, die wie im Spektrum des Diazepams[65] ein AB-System liefern, beträgt 4,9 bzw. 3,83 ppm ($J_{gem.}$= 11 Hz).

Ebenfalls durch ein Doppeldublett (δ_A=4,84; δ_B=3,84 ppm; J_{AB} = 11 Hz) werden die Methylenprotonen im NMR-Spektrum von **80 b** charakterisiert (Abb. 33). Weiterhin sind die Methylgruppen durch

---

65) P. Nuhn und W. Bley, Pharmazie 22, 532 (1967)

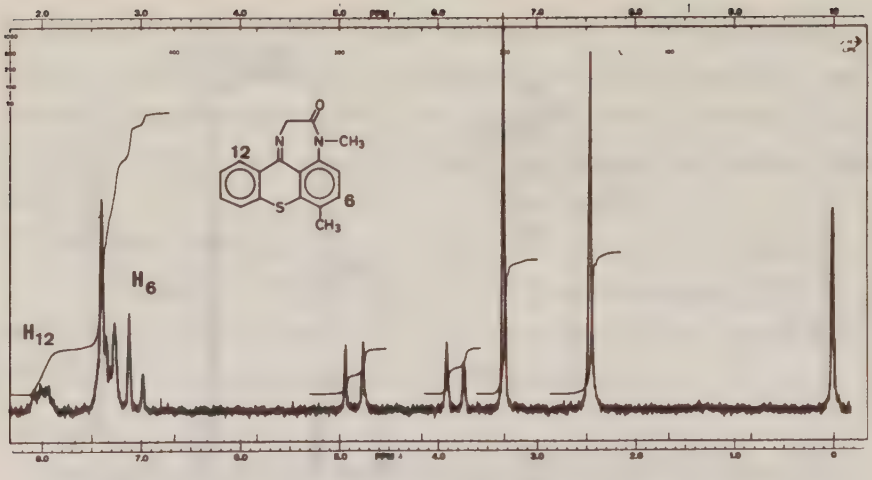


Abb. 33: NMR-Spektrum von 80 b in $CDCl_3$

Singuletts bei 3,33 ($N-CH_3$) und 2,47 ppm vertreten. Die aromatischen Protonen zeigen ähnliche Lage und Aufspaltung wie in der Chlorverbindung **80a**: 2 Multipletts um 8,0 ppm (H_{12}) bzw. um 7,4 ppm (4H). Im letzteren ist der A-Teil (H_5) des AB-Quartetts der Protonen in 5- und 6-Stellung verborgen, während der B-Teil (H_6) ein Dublett bei 7,1 ppm liefert.

Das NMR-Spektrum der N-Äthylverbindung **80c** (Abb. 34) zeigt außer der Absorption der aromatischen Protonen und der Methylprotonen am Aromaten (2,5 ppm) wiederum ein AB-System für die Methylenprotonen des Diazepinringes. Die chem. Verschiebung des A-Teils beträgt 4,83 ppm, die Kopplungskonstante 11 Hz. Dem bei höherem Feld erscheinenden B-Teil (3,85 ppm) sind die Signale des AB-Teils eines ABX_3-Spektrums der N-Äthylgruppe überlagert. Der X_3-Teil stellt ein fast symmetrisches 1:2:1-Triplett (J=7 Hz) bei 1,03 ppm dar, also $J_{AX} = J_{BX} = 7$ Hz. Offensichtlich wirkt der Diazepinring aufgrund langsamen Umklappens (s.S.**85**) als Asymmetriezentrum, durch das die beiden Protonen der N-Methylengruppe

magnetisch nicht äquivalent werden.

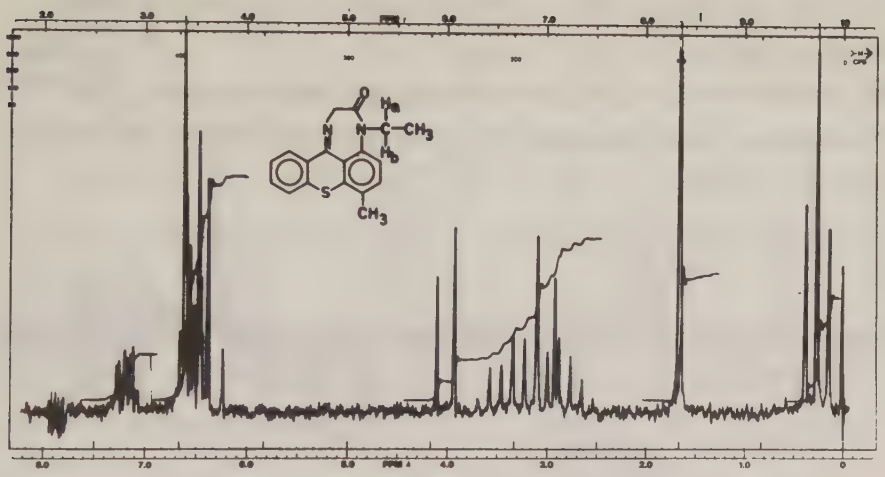
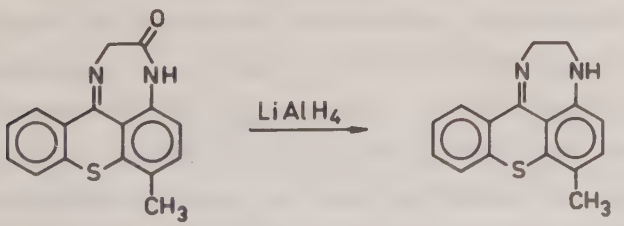


Abb. 34: NMR-Spektrum von 80 c in $CDCl_3$ (Reg.Ber. um 50 Hz versch.)

4.7.3. Die Reduktion der Laktamcarbonylfunktion in Benzodiazepinonen gelingt besonders leicht mit $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran[66]. Nach dieser Methode konnte ich **78 b** in das leuchtend gelb-kristalline 7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno = (1,9-ef)- 1,4-diazepin **81** überführen.



78b **81**

66) L.H.Sternbach, E.Reeder und G.A.Archer, J.org.Chemistry 28, 2456 (1963)
T.S.Sulkowski u. S.J.Childress, J.org.Chemistry 28,2150 (1963)

Die Bildung eines Tetrahydro-Derivates, das sekundär aus **81** mit überschüssigem $LiAlH_4$ entstehen könnte, schließen IR- und NMR-Spektren aus.

Das IR-Spektrum (Abb. 35) zeigt keine Carbonylbande mehr, aber eine intensive C=N-Bande bei 1610/cm sowie eine scharfe NH-Absorption bei 3370/cm.

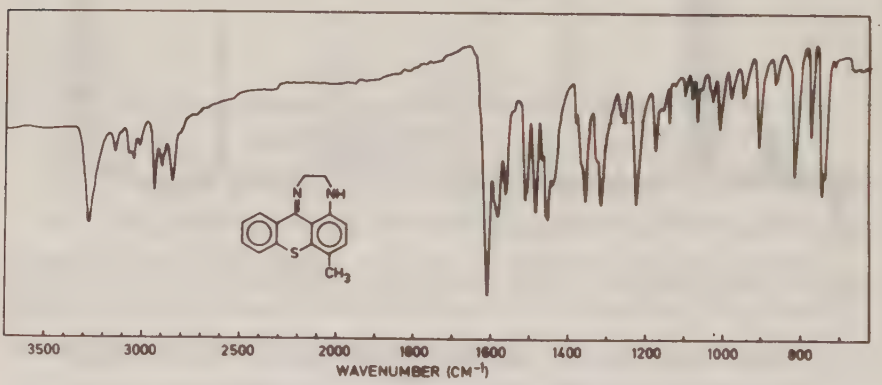


Abb. 35: IR-Spektrum (KBr) von 81

Im NMR-Spektrum (Abb. 36) werden im Vergleich zum Ausgangsprodukt zwei Multipletts unverändert um 8,0 ppm (H_{12}) und 7,35 ppm ($H_{9,10,11}$) registriert, während das AB-Spektrum der Protonen in 5- und 6- Stellung infolge stärkerer Abschirmung diamagnetisch verschoben ist (Zentrum bei 6,73 ppm, J_{AB}= 8 Hz). Die Methylprotonen werden durch ein scharfes Singulett bei 2,33 ppm, die Äthylenprotonen und das Aminproton durch ein stark verbreitertes Signal bei 3,9 ppm wiedergegeben (Intensitätsverhältnis 3:5). Das NH-Proton war aufgrund des Austauschphänomens leicht nachzuweisen: Nach Zugabe von D_2O betrug das Intensitätsverhältnis 3:4.

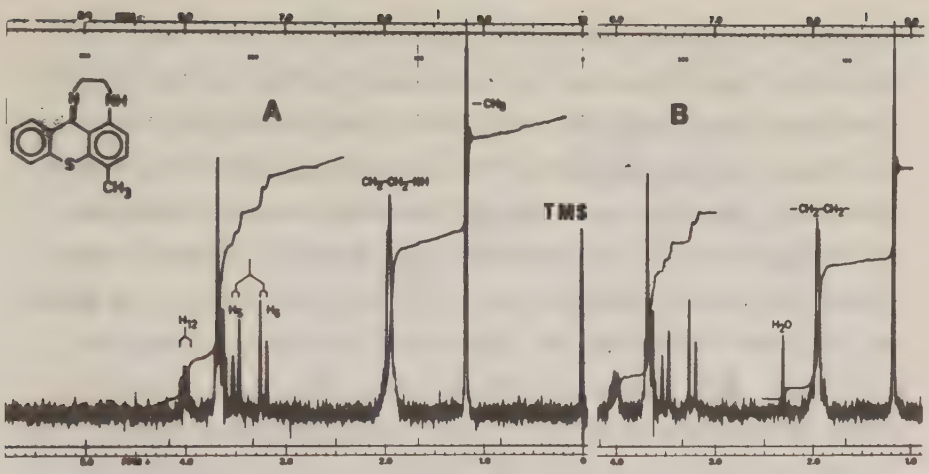


Abb. 36: NMR-Spektren von 81 in $CDCl_3$ (A); $+D_2O$ (B) Reg.Ber. 1000

Das Elektronenspektrum von **81** (Abb. 37) weist Maxima bei 227, 257, 298 (breit) und 374 nm auf. Nach Zugabe von 2 Tropfen verdünnter Salzsäure (die gelbe Farbe der methanolischen Lösung schlägt nach rot um) verändert sich der Kurvenverlauf durch Salzbildung erheblich.

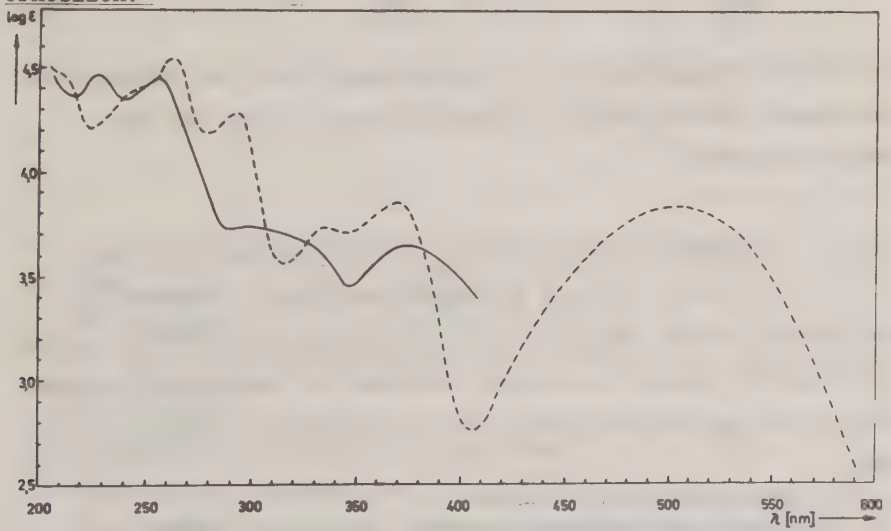
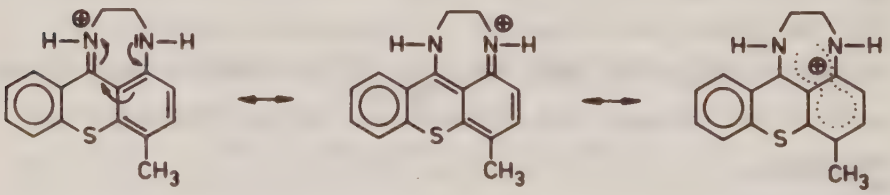


Abb. 37: UV-Spektren von 81 (——— Methanol; ----+2 Tr. 10% HCl)

Ohne Ergebnis blieben Versuche, dieses Salz in reiner Form zu isolieren. Beim Einleiten von Chlorwasserstoffgas in eine Chloroform-Äther-Lösung von **81** fiel eine gelbe kristalline Verbindung aus. Diese ist außerordentlich feuchtigkeitsempfindlich und ließ sich weder analytisch noch optisch charakterisieren. Daher kann die Frage, ob es sich um ein Mono- oder Dichlorid handelt, nicht beantwortet werden. Bemerkenswert ist, daß sich das Salz in Wasser mit tiefroter Farbe löst und nach Zugabe von $NaHCO_3$-Lösung die gelbe Base **81** unzersetzt zurückliefert. Also können Redoxreaktionen nicht als Ursache der Farbvertiefung angesehen werden. Diese läßt sich am besten durch ein mesomeriestabilisiertes Monokation erklären.

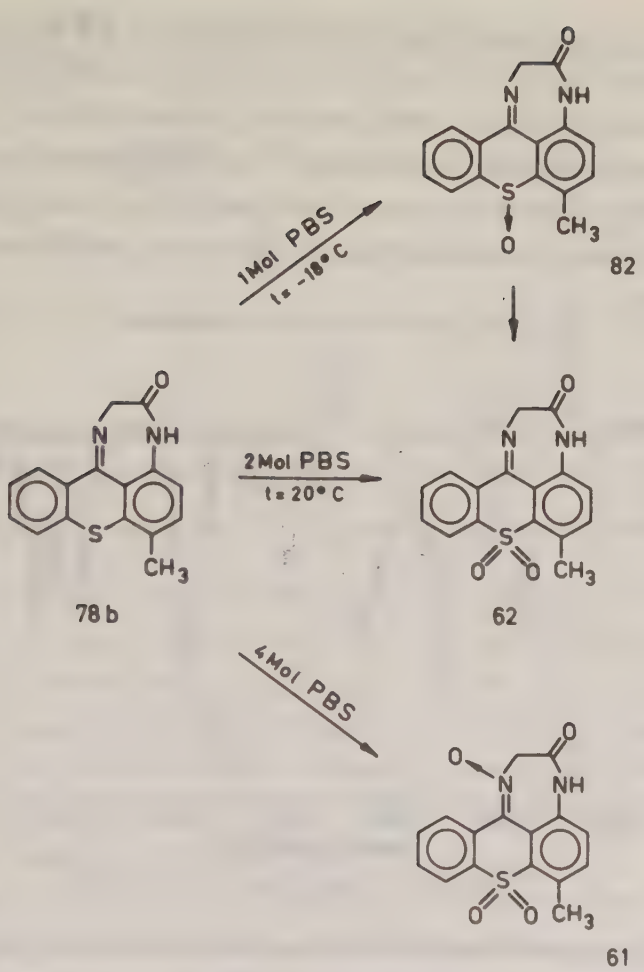


In Übereinstimmung mit dieser Formulierung, zeigt das NMR-Spektrum nach Zugabe von CF_3COOH ein scharfes Singulett (A_4) für die Äthylenprotonen.

4.7.4. Zur Oxidation von Sulfiden, Azomethinen und Olefinen wird immer häufiger m-Chorperbenzoesäure verwendet[67]. Mit diesem Reagenz, das sich auch zur Oxidation von **78 b** vortrefflich eignete, erhielt ich unter Variation der Versuchbedingungen (Temperatur und Molverhältnis) drei verschiedene Oxidationsprodukte:

---

67) L.F.Fieser und M.Fieser, Reagents for Organic Synthesis, J.Wiley und Sons, INC. New York/London/Sidney 1967, S. 135



1. Nach 12-std. Stehen einer Chloroformlösung von **78 b** und PBS (Molverhältnis 1:2) bei Raumtemperatur ließ sich das bereits auf anderen Wegen dargestellte Sulfon **62** in 85 proz. Ausbeute isolieren.
2. Erwartungsgemäß erhielt ich beim Behandeln von **78 b** mit 4 Äquivalenten PBS neben dem Dioxid **62** (30%) das Trioxid **61** (50%), das sich aufgrund seiner Löslichkeit in Natronlauge abtrennen ließ.

3. Beließ ich dagegen eine Chloroformlösung von **78 b** und PBS (Molverhältnis 1:1) 12 Std. bei -18°, wurde das Sulfid selektiv in das Sulfoxid **82** (80%) überführt, dessen Struktur durch das Auftreten einer S-Oxid-Bande[51] im IR-Spektrum (Abb. 38) bei 1040/cm bestätigt wurde. Außerdem konnte die Sulfoxidformel durch Weiteroxidation von **82** zum Sulfon **62** gesichert werden.

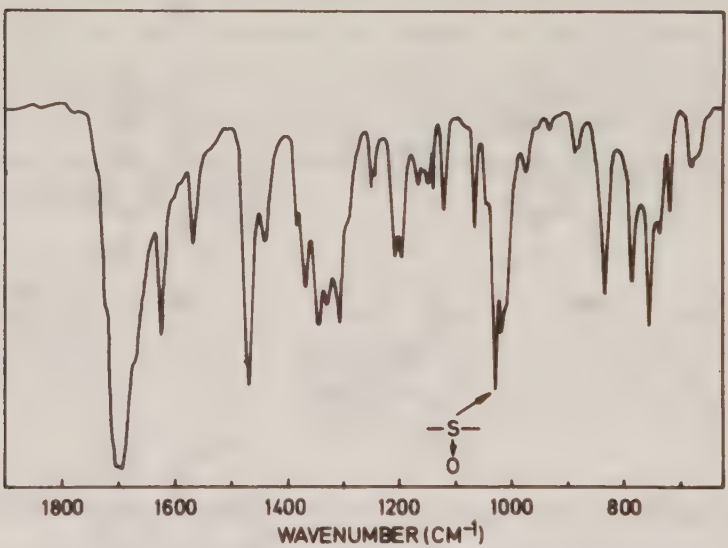


Abb. 38: IR-Spektrum (KBr) von 82

Eine vergleichende Gegenüberstellung der NMR-Spektren des Sulfoxids **82** (Abb. 39) und des Sulfids **78 b** (s.S.71) zeigt:

1. Die Signale sämtlicher Protonen im Sulfoxid-Spektrum sind durch den Anisotropieeffekt der S-Oxidgruppe deutlich paramagnetisch verschoben, z.B. das Singulett der CH_3-Gruppe um 0,33 ppm (bei 2,73 ppm), das H_9-Multiplett um ca.0,4 ppm (bei 7,96 ppm, überlagert von H_{12}-Multiplett) und das NH-Singulett um 0,37 ppm (bei 10,8 ppm austauschbar).

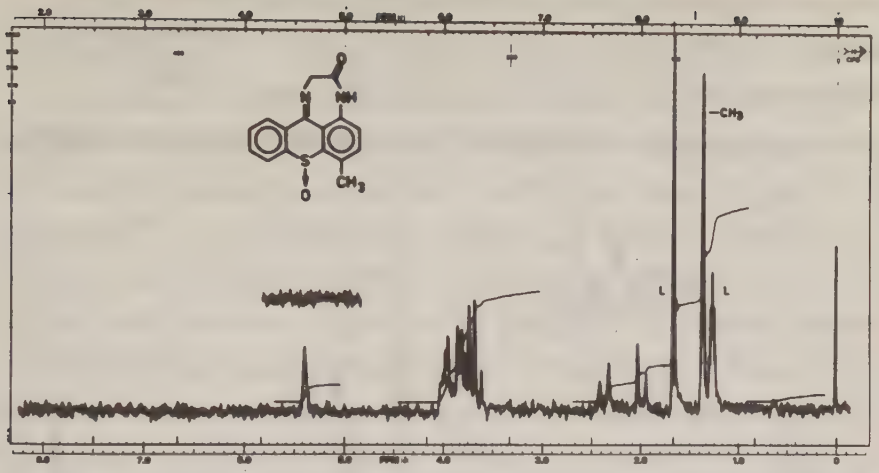


Abb. 39: NMR-Spektrum von 82 in DMSO-d_6 (Reg.Bereich 1000)

2. Im Gegensatz zum Sulfid **78 b** sind die Methylenprotonen im Sulfoxid nicht äquivalent und liefern ein um 4,37 ppm zentriertes AB-Quartett (δ_A= 4,74, δ_B= 4,0 ppm; J =10-11 Hz). Die paramagnetische Verschiebung um 0,14 ppm wird am besten durch einen sich über mehrere Bindungen hinweg erstreckenden induktiven Effekt der SO-Gruppe erklärt. Die Aufspaltung muß dagegen konformativ bedingt sein (s.S. **85**).

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Oxidationsreaktionen beweisen einerseits die Struktur von **78 b** und bieten andererseits eine neue, experimentell vorteilhaftere Variante zur Darstellung der Di- und Trioxide **62** und **61** .

4.7.4.1. Auch das N-Methyldiazepinon **80 b** ließ sich bei -18°C mit PBS in das Sulfoxid **83** überführen. Wie das D C zeigt, enthält die Verbindung jedoch geringe Mengen des Sulfons **72** , die durch Umkristallisieren nicht entfernt werden konnten. Im IR-Spektrum gibt sich die erfolgte Oxidation zum Sulfoxid

wiederum durch eine scharfe S-O-Absorption bei 1040/cm zu erkennen. Das NMR-Spektrum (Abb. 40) zeigt für die Methylenprotonen ein Doppeldublett (δ_A =5,05, δ_B =4,05 ppm; J_{AB} = 11 Hz).

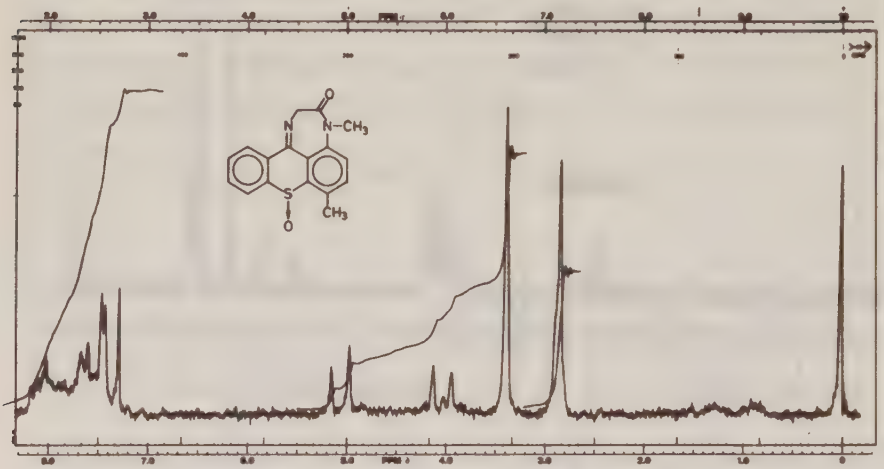


Abb. 40: NMR-Spektrum von 83 in $CDCl_3$

5. Konformationsanalyse von Thioxantheno-1,4-diazepinen.

5.1. Ungesättigte, siebengliedrige Ringsysteme liegen im allgemeinen in einer Wannenform vor. Dieses gilt nicht nur für das Cycloheptatrien[68] und seine Derivate[69], sondern auch für heterocyclische Siebenringe wie Ox-[70], Az-, Diaz-[71] und Thiazepine[72]. Die Konformation einiger 1,4-Benzodiazepinderivate vom Typ I und II (vergl. S. **9**) ist unabhängig voneinander von Nuhn und Bley sowie von Lindscheid u. Lehn[73,74] untersucht worden. Aufgrund der Temperaturabhängigkeit der Ring-Methylenprotonen-Resonanzen schließen diese Autoren auf eine unebene Konformation, die mit einer äquivalenten Konformation im Gleichgewicht steht. Während Nuhn u. Bley zunächst eine Sesselformation[65], später jedoch aus energetischen Gründen eine Wannenformation vorschlagen[73], nehmen Linscheid und Lehn[74] aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der Säureamidgruppierung für 1,4-Benzodiazepinonderivate einen wannenartigen Zustand an, der zwischen der Wannenform des Cycloheptatriens und der Pseudowannenform des Cycloheptadiens[75] liegt.

Bei systematischen Untersuchungen über den Einfluß von Alkylsubstituenten am Säureamid-Stickstoff auf die konformative Beweglichkeit des Diazepinringes fanden die gleichen Autoren, daß die Wannen-

---

68) F.A.L. Anet, J.Amer.chem.Soc. 86, 458 (1964)
F.R. Jensen u. L.A. Smith, J.Amer.chem.Soc. 86, 956 (1964)
69) K.Conrow,M.E.H.Howden u. D.Davis, J.Amer.chem.Soc.85,1929 (1963)
70) H.Günther, Tetrahedron Letters (London) 1965, 4085
71) A.Mannschreck,G.Rissmann,F.Vögtle u. D.Wild,Chem.Ber.100, 335 (1967)
72) P.C.Thomas,I.C.Paul,T.Williams,G.Grethe u. M.Uskokovic, J.org.Chemistry 34, 365 (1969)
73) W.Bley,P.Nuhn u. G.Benndorf, Arch. Pharmaz. 301,444 (1968)
74) P.Linscheid und J.M. Lehn, Bull.Soc.chim.France 1967, 992
75) J.E. Anderson, Quart. Rev. 19, 426 (1965)

inversion mit steigender Größe des Substituenten stark abnimmt. Sie erklären dies mit einer sterischen Hinderung im Übergangszustand, in welchem die Alkylgruppe dem benachbarten Proton am ankondensierten Benzolring sehr nahe kommt. Die Werte der freien Aktivierungsenthalpie $\Delta G^{\neq}_{303}$ der Wanneninversion liegen zwischen 12 und 19 kcal/Mol.

Über den Einfluß von Substituenten in 3- und 4-Stellung liegen nur eine Reihe von Einzelbeobachtungen vor[65,76].

5.1.1. Die Methode der Konformationsanalyse mit Hilfe der NMR-Spektroskopie soll am Beispiel der 1,4-Benzodiazepine näher erläutert werden. Sie ist für diese Körperklasse besonders einfach, da der Diazepinring eine isolierte Methylengruppe enthält, die lediglich eine weitreichende Kopplung mit dem Amidproton in 1-Stellung zeigen kann (z.B. Nitrazepam[73]).

Modellbetrachtungen verdeutlichen, daß die Methylenprotonen axial und äquatorial bezüglich des wannenförmigen Siebenrings orientiert und somit nicht äquivalent sind. Das axiale Proton befindet sich oberhalb der Ebene des ankondensierten Benzolrings und wird durch den Ringstrom des Aromaten abgeschirmt, absorbiert also bei höherem Feld. Das äquatoriale Proton liegt in der gleichen Ebene wie die Lactamgruppe und wird durch deren Anisotropie-Effekt entschirmt, absorbiert also bei tieferem Feld.

Für jedes 1,4-Benzodiazepinderivat gibt es zwei äquivalente Konformationen. Die Umwandlung ineinander erfolgt durch Umklappen des Diazepinrings (Ring- oder Wanneninversion). Dabei vertauschen das axiale und das äquatoriale Proton ihre Plätze. Die Umklapp- oder Inversionsgeschwindigkeit k ist temperaturabhängig und wird durch Substituenten z.B. am Amid-Stickstoff merklich beeinflußt.

---

76) W. Sadée, Arch. Pharmaz. 302, 769 (1969)

Wandeln sich die Wannenformen sehr langsam ineinander um (bei tiefer Temperatur), so kann das Spektrometer das axiale vom äquatorialen Proton unterscheiden und liefert getrennte Absorptionen für H_a und H_e (also ein AB-Spektrum mit einer geminalen Kopplungskonstante), während bei raschem Umklappen (bei hoher Temperatur) nur ein Singulett für 2 Protonen (A_2-Spektrum) auftritt. Bei der sogenannten Koaleszens- oder Aufspaltungstemperatur t_c, bei der die Absorption der Methylenprotonen gerade beginnt in zwei getrennte Absorptionen für H_a und H_e aufzuspalten, läßt sich die Geschwindigkeitskonstante k_c der Ringinversion ermitteln. Bei dieser Temperatur gilt (vergl.[71,74])

$$k_c = 2{,}22 \sqrt{\Delta\nu^2 + 6J_{AB}^2} \qquad (1)$$

Mittels der Eyring'schen Gleichung kann die freie Aktivierungsenthalpie ΔG_c^* bei tc berechnet werden (vergl.[71,74]) :

$$\Delta G_c^* = 4{,}57\ T_c\ (\ 10{,}32 + \log T_c/k_c) \qquad (2)$$

J_{AB} = Kopplungskonstante von H_a und H_e bei langsamem Umklappen

$\Delta\nu$ = Differenz der chemischen Verschiebung der beiden Methylenprotonen bei langsamem Umklappen

t_c = Aufspaltungstemperatur (^oC)

k_c = Geschwindigkeitskonstante der Ringinversion bei t_c

ΔG_c^* = freie Enthalpie der Aktivierung bei t_c

$T_c = t_c + 273$ (^oK)

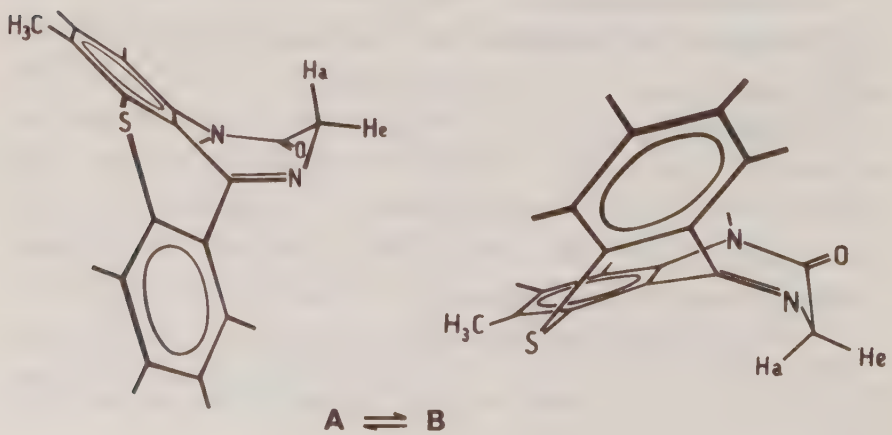
5.2. Für Thioxantheno-1,4-diazepine lassen sich mit Hilfe von Dreiding-Modellen 2 äquivalente Konformationen A und B konstruieren, in denen der Diazepinring in der Wannenform fixiert ist, und das Thioxanthen-Ringskelett eine um die S-C_9 Achse gefaltete Boot - förmige Konformation besitzt. Im Gegensatz zu den einfachen Benzodiazepinderivaten besteht hier die Umwandlung in die äquivalente Konformation in zwei synchron verlaufenden Umklappvorgängen:

1. Umklappen des Diazepinrings
2. Umklappen des Thioxanthen-Ringskeletts.

Das bedeutet nun aber, daß die Inversionsgeschwindigkeit, die ja mittels Temperaturabhängigkeit der Aufspaltung des Methylenprotonen-Signals des Diazepinrings gemessen wird, nicht nur durch Substituenteneffekte des Siebenrings sondern auch des Thioxanthenrings beeinflußt wird. Daher sind zwei miteinander konkurrierende Effekte bei der konformativen Beweglichkeit zu diskutieren: der Einfluß von Substituenten am

a) Diazepinring (N_1-Oxid, C_2-Methyl und N_4-Alkyl)

b) Thioxanthen-Ringskelett (SO, SO_2)



A ⇌ B

5.2.1. Das NMR-Spektrum des Sulfids **78 b** (Abb. 41) zeigt bei +31° ein scharfes Singulett für die Methylenprotonen. Bei Erniedrigung der Temperatur verbreitert sich das Signal, bis es bei -30° aus 2 Dubletts besteht. Diese Befunde bestätigen, daß der Siebenring in den Wannenformen A und B existiert. Die Aufspaltungstemperatur beträgt -10°.

Setzt man die für **78 b** gemessenen Parameter $\Delta\nu = \delta_A - \delta_B$ = 66,8 Hz und J_{AB} = 10 Hz in die Gleichung (1) ein, so erhält man für k_c einen Wert von 158/sec., d.h. bei -10° wandelt sich A 158 mal pro Sekunde in B um und umgekehrt. Nach Gleichung (2) beträgt dann die freie Aktivierungsenthalpie bei -10° 12,85 kcal/Mol. Vergleichsweise ist für das 7-Chlor-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on ein $\Delta G_c^{\neq}$-Wert (t_c =-20°) von 12,1 kcal/Mol ermittelt worden[74] .

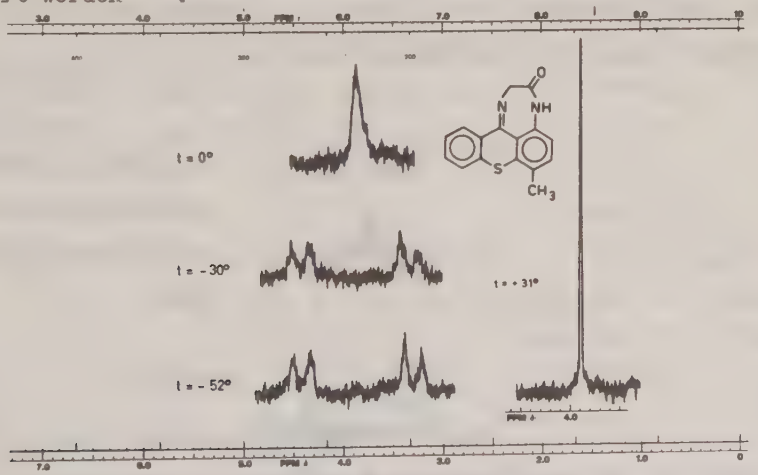


Abb. 41: NMR-Spektren der Methylenprotonen von 78 b bei verschiedenen Temperaturen (Pyr.-d_5, HMDSO)

Das Temperaturverhalten der Methylenprotonen von **78a** konnte bei tiefer Temperatur aufgrund der geringen Löslichkeit in Pyr.-d_5 nicht untersucht werden. Bei Raumtemperatur wird für die CH_2-Gruppe ein

verbreitertes Signal, bei +70° ein scharfes Singulett erhalten.

Eine starke Abnahme der Inversionsgeschwindigkeit findet man bei den N_4-Alkylderivaten **80 a-c**, die schon bei Raumtemperatur ein AB-Spektrum zeigen. In **80 c** sind zusätzlich die Methylenprotonen der N-Aethylgruppe nicht äquivalent (vergl. Abb. 34). Die Ursache der verminderten Umklappgeschwindigkeit läßt sich ebenso wie bei den N_4-Alkyl-benzodiazepinonen am besten durch eine sterische Behinderung im Übergangszustand erklären.

Abb. 42 zeigt die erwartete Temperaturabhängigkeit der Methylenprotonen der Verbindung **80 b**: bei 160° verschmelzen beide Dubletts zu einem Multiplett, das bei 180° zum Singulett wird. Die Aufspaltungstemperatur beträgt 140°. Mit Hilfe der bei langsamer Inversion (47°) gemessenen Parameter $\Delta\nu$ = 64,2 Hz und J_{AB}=11 Hz wurden für k_c und für $\Delta G_c^{\neq}$ die Werte 154/sec. bzw. 20,3 kcal/Mol berechnet[77].

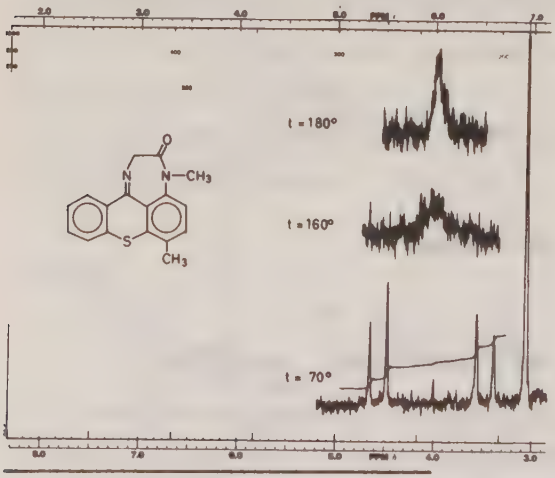


Abb. 42: NMR-Spektrum von 80 b in Nitrobenzol (HMDSO); Hochtemperaturmessung der Methylenprotonen

77) Da die freie Aktivierungsenthalpie temperaturabhängig ist und die Aufspaltungstemperaturen von **78 b** und **80 b** stark differieren, lassen sich die ermittelten $\Delta G_c^{\neq}$-Werte nicht exakt vergleichen. Um vergleichbare Werte zu erhalten, müßten die k-Werte bei einer Standardtemperatur ermittelt und daraus die für diese Temperatur geltenden Aktivierungsenthalpien bestimmt werden[71].

Der Einfluß der Größe der N_4-Alkylgruppe auf die Inversionsgeschwindigkeit ließ sich nicht ermitteln, da sich das Äthylderivat **80c** bei Erhitzen auf 160° (in Nitrobenzol oder Hexachlorbutadien) zersetzte. Bei dieser Temperatur wurde lediglich eine Verbreiterung der Signale beider CH_2-Gruppen beobachtet, bei raschem Umklapp-Vorgang sollte für die Ringmethylenprotonen ein Singulett (A_2) und für die Methylenprotonen der N_4-Äthylgruppe ein Quartett (A_2X_3) auftreten.

5 2.2. Beim Sulfon **62** ist die Ringinversion im Vergleich zum Grundkörper **78** erschwert. Unabhängig vom Lösungsmittel (CF_3COOH s. Abb. 17) zeigt das NMR-Spektrum in Pyr.-d_5 bei 47° für die Methylenprotonen ein Multiplett, das bei Erhöhung der Temperatur auf 98° zu einem scharfen Singulett verschmilzt und bei Erniedrigung erwartungsgemäß zum Doppeldublett aufspaltet (Abb. 43)*. Aus der Differenz der chem. Verschiebungen $\Delta\nu$ = 65,3 Hz, der Kopplungskonstante und der Aufspaltungstemperatur (t_c=+31°) erhält man für **62** einen $\Delta G_c^{\neq}$-Wert von 14,7 kcal/Mol (k_c= 153/sec.).

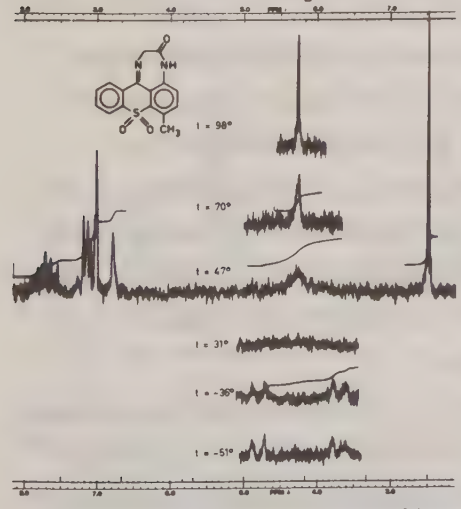


Abb. 43: NMR-Spektrum der Methylenprotonen von 62 bei verschiedenen Temperaturen (Pyr.-d_5, HDMSO)

* δ_A = 4,79, δ_B = 3,71 ppm, J_{AB} = 10 Hz

Da sich die t_c-Werte von **78 b** und **62** nicht stark unterscheiden, lassen sich die $\Delta G_c^{\neq}$-Werte durchaus vergleichen: durch Oxidation des Sulfids **78 b** zum Sulfon **62** wird die freie Aktivierungsenthalpie um ca. 1,8 kcal/Mol erhöht. Diese Erhöhung beruht auf einem erschwerten Durchschwingen des Thioxanthenodioxid-Ringskeletts, da im Übergangszustand die Wechselwirkung zwischen der Sulfongruppe mit den Protonen der Methylgruppe in 7-Stellung sowie dem aromatischen Proton in 9-Stellung sehr groß ist.
Einführung einer Methylgruppe in 4-Stellung vermindert die Inversionsgeschwindigkeit weiter. Bei 36° zeigt das NMR-Spektrum von **72** für die CH_2-Gruppe ein AB-Spektrum (δ_A=5,09, δ_B=4,00 ppm, J_{AB}=12 Hz, $\Delta\nu$=65 Hz), das in Pyr.-d_5 bis 110° praktisch unverändert bleibt.

5.2.3. Erwartungsgemäß findet man bei dem Nitron **61** im Vergleich zum Sulfon **62** eine weitere Abnahme der Inversionsgeschwindigkeit, da die Umklapphäufigkeit des Diazepinrings infolge starker Wechselwirkung zwischen dem Proton in 12-Stellung und dem Nitronsauerstoff im koplanaren Übergangszustand vermindert wird[73].
In Trifluoressigsäure (Abb. 15) liefern die Methylenprotonen bei +36° ein AB-Spektrum. Bemerkenswert ist der stark entschirmende Einfluß des Nitronsauerstoffs auf das axial-ständige Proton (gegebenenfalls über den aromatischen Ring), so daß die Signale von H_a und H_e stärker zusammenrücken. Im Gegensatz zu Verbindung **61** sind die Methylenprotonen des 3-Methylamino-thioxantheno-1,4-diazepin-1,8,8-trioxids **66** scheinbar äquivalent und zeigen in CF_3COOH (vergl. Abb. 25) ein Singulett.
Durch Einführung einer Methylgruppe in 4-Stellung sollte, in Übereinstimmung mit den bisher gemachten Beobachtungen bei N_4-Alkylderivaten (**80 a-c** und **72**), die Ringinversion weiter vermindert werden. Das NMR-Spektrum von **60** in CF_3COOH (vergl. Abb. 23)

zeigt jedoch keine Aufspaltung der Ringmethylenprotonen sondern ein Singulett. Dieser überraschende Befund ließ sich bisher nicht zufriedenstellend deuten. Auf jeden Fall ist es unwahrscheinlich, daß die Umklappgeschwindigkeit erhöht wird. Ich vermute vielmehr, daß bei **60** die Differenz der chem. Verschiebungen von H_a und H_e sehr klein ist, sodaß anstatt des erwarteten AB-Spektrums ein verbreitertes Singulett auftritt. Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß durch das Lösungsmittel CF_3COOH eine Veränderung der Konformation verursacht wird, z.B. durch Protonierung des Nitronsauerstoffs oder des Amid-Stickstoffs. Tatsache ist, daß die Ringinversion der N-Oxidderivate **60** , **61** u. **66** im Gegensatz zum Sulfon **62** lösungsmittelabhängig ist. Verwendet man Pyr.-d_5 statt CF_3COOH (Abb. 44), so wird der "tilting" oder Dacheffekt[78] des AB-Spektrums von **61** kleiner, die Differenz der chem. Verschiebungen von H_a und H_e also größer ($\Delta\nu$= 19,6 Hz) .

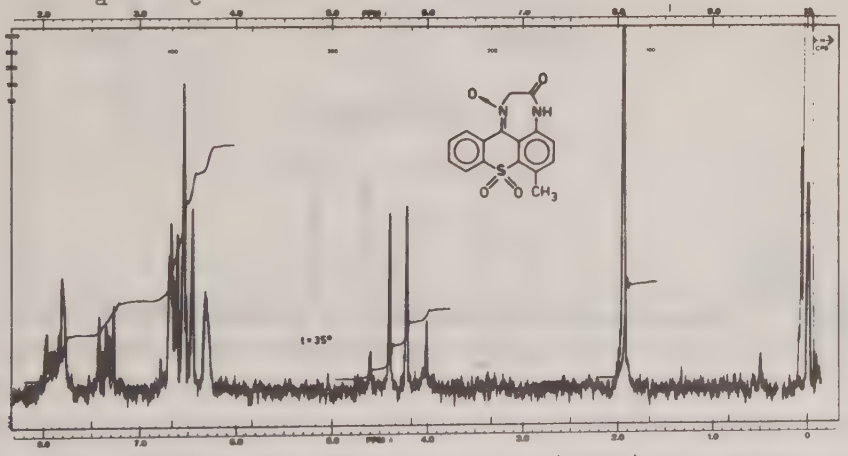


Abb. 44: NMR-Spektrum von 61 in Pyr.-d_5 (HMDSO) Reg. Bereich um 30 Hz verschoben, t = 35°

78) Als "tilting" oder "Dacheffekt" bezeichnet man die Asymmetrie der Intensitätsverteilung, die bei geringer chemischer Verschiebung zweier miteinander koppelnder Protonen auftritt. H.Feltkamp,W.Naegele und D.Wendisch, Org.Mag.Res. 1, 11 (1969)

Das N_4-Methylderivat **60** zeigt in CF_3COOH ein Singulett (Abb.12) in Pyr.-d_5 dagegen ein AB-Spektrum (Abb. 45). Die Differenz der chem. Verschiebungen von H_a (δ_A = 5,25 ppm) und H_e (δ_B = 4,96 ppm) beträgt ebenso wie bei $\Delta\nu$=19,6 Hz, die geminale Kopplungskonstante 12 Hz. Im Vergleich zum Desoxyderivat **61** wird H_e also um 0,19 ppm, H_a jedoch um 0,96 ppm zu tieferem Feld verschoben. Dies zeigt wiederum, daß die Lage des axialen Protons viel stärker vom Charakter der N-Oxidgruppe abhängt als die des äquatorialen Protons. Den gleichen Lösungsmitteleffekt wie bei **60** und **61** beobachtet man auch bei **66** . Die Ringmethylenprotonen liefern in CF_3COOH ein Singulett, in Pyr.-d_5 dagegen ein AB-Spektrum (δ_A = 4,92, δ_B = 4,62 ppm, J_{AB} = 12 Hz, $\Delta\nu$ = 18,5 Hz).

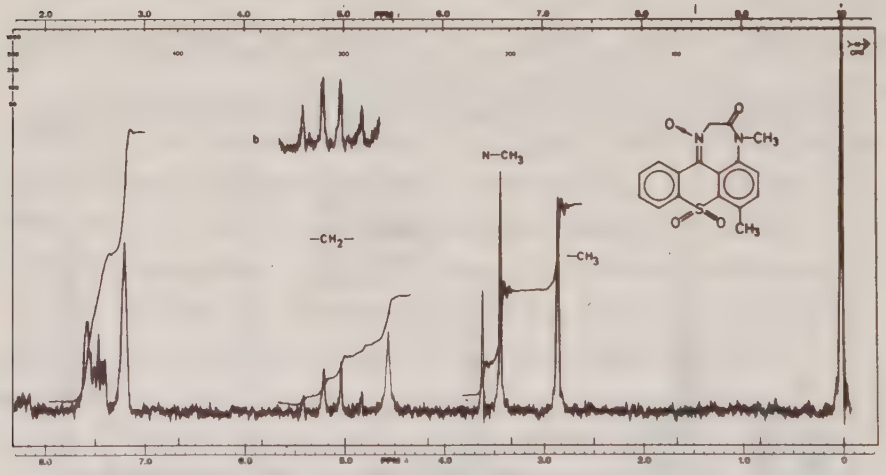


Abb. 45: NMR-Spektrum von 60 in Pyr.-d_5; b: Spektrum Amplitude:500*

* Die Signale um 3,6 (Dioxan) und 4,6 ppm (Wasser) stammen von Verunreinigungen der Substanz bzw. des Lösungsmittels.

Die Temperaturabhängigkeit der Methylenprotonen von **61** zeigt Abb. 46. Bei 110° tritt eine Verbreiterung der Signale auf, die vermutlich erst bei Temperaturen um 200° zusammenfallen*. Auch für **60** und **66** wurden die Koaleszenstemperaturen in Pyr.-d_5 nicht erreicht. Verbindung **66** zeigt jedoch bei 115° zwei stark verbreiterte Multipletts. Man kann daraus schließen, daß der Koaleszenspunkt etwa bei 140-150° liegt und bei noch höherer Temperatur Peakmittelung (Singulett) eintritt.

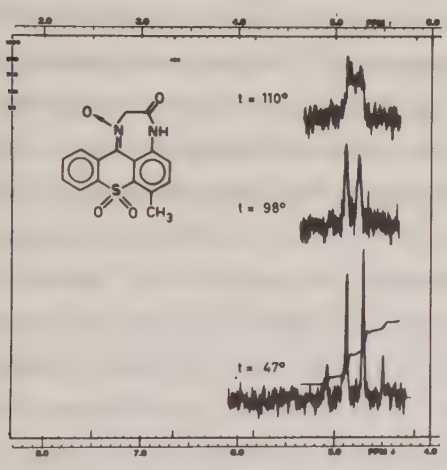


Abb.: 46

NMR-Spektrum der Methylenprotonen von 61 bei 47, 98 und 110° (Pyr.-d_5, HDMSO)

Das in 2-Stellung methylierte Nitron **63** zeigt für das C_2-Proton ein Quartett und für die C_2-Methylgruppe ein Dublett (vergl. Abb. 19). Bei Erniedrigung der Temperatur auf -50° tritt lediglich eine Verbreiterung der Signale auf, getrennte Absorptionen für H_a und H_e (also als 2 Quartetts) werden nicht beobachtet. Die Wanneninversion erfolgt somit bei -50° noch sehr schnell. Vermutlich kommt es

---

* Das Temperaturverhalten von **60**, **61** und **66** in höher siedenden Lösungsmitteln (Nitrobenzol oder Hexachlorbutadien) konnte wegen der geringen Löslichkeit oder Zersetzung der Produkte (z.B. **66**) nicht untersucht werden.

durch Abstoßung der Methylgruppe in der axialen Lage[79] vom Benzolring zu einer Deformation (Abflachung) des wannenförmigen Diazepinrings. Eine dadurch bedingte Annäherung an den koplanaren Übergangszustand bewirkt schnelleres Umklappen.

5.2.4. Für das Sulfoxid **82** sind zwei stereoisomere Formen denkbar: das Sauerstoffatom der Sulfoxidgruppe kann bootsaxial (8a') oder boots-äquatorial (8e') angeordnet sein. Im Thioxanthen-10-oxid ist die boots-äquatoriale Lage des Sauerstoffatoms der axialen Lage gegenüber bevorzugt[80]. Sind jedoch die aromatischen Protonen in 4- und 5-Stellung durch eine Methylgruppe oder ein Chloratom substituiert, so nimmt das Sauerstoffatom aufgrund der geringeren Wechselwirkung mit diesen Substituenten die axiale Position ein[81]. In Analogie dürfte auch bei **82** die boots-axiale Lage des Sauerstoffatoms gegenüber der äquatorialen begünstigt sein. Das Vorliegen des 8a'-Isomeren macht auch den entschirmenden Effekt[81] des Sulfoxids auf die Ringmethylenprotonen verständlich (vergl. S. 83). Im Gegensatz zu den Sulfiden und Sulfonen wird das Sulfoxid **82** durch Umklappen nicht in eine äquivalente Konformation, sondern in das 8e'-Isomere umgewandelt, da das Sauerstoffatom aus der axialen in die äquatoriale und das freie Elektronenpaar des Schwefels entsprechend aus der äquatorialen in die axiale Lage gelangt. Unabhängig davon sollte bei raschem Umklappen ein Singulett für die Methylenprotonen auftreten. Der Wert der chem. Verschiebung der CH_2-Gruppe dürfte jedoch nicht, wie im Falle eines Gleichgewichts zwischen äquivalenten Konformeren, $\delta_A - \delta_B/2$ entsprechen,

79) In der axialen Lage wird die Rotation der Methylgruppe durch den Benzolring stark behindert (Kalottenmodell).

80) W. Michaelis,O.Schindler u. R.Signer,Helv.chim.Acta 49,42 (1966)

81) A.L.Terney,L.Ens, J.Herrmann u. S.Evans, J.org.Chemistry 34, 940 (1969)

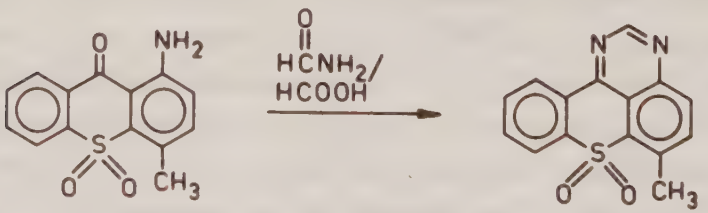
sondern müßte kleiner sein. Umgekehrt sollten die Signale des Protons in 9-Stellung und der Methylgruppe in 7-Stellung geringfügig paramagnetisch verschoben werden.

Das NMR-Spektrum von **82** zeigt in Pyr.-d_5 ebenso wie in DMSO-d_6 (Abb. **39**) bei 35° ein AB-Spektrum für die Methylenprotonen ($\Delta\nu$ = 46 Hz, J_{AB} = 10,5 Hz). Mit steigender Temperatur wird das H_e-Dublett stärker zu höherem Feld als das H_a-Dublett zu tieferem Feld verschoben. Bei 110° treten für die CH_2-Gruppe 2 stark verbreiterte Multipletts auf, $\Delta\nu$ beträgt nur noch 34 Hz. Die Aufspaltungstemperatur wurde jedoch nicht erreicht, sie läßt sich zu 140-160° abschätzen. Da aus Mangel an Substanz das Temperaturverhalten in höher siedenden Lösungsmitteln nicht untersucht werden konnte, muß die Frage nach der Konformation des Sulfoxids **82** noch offenbleiben.

6. Reaktionen von 1-Aminothioxanthonderivaten mit Formamid und Ameisensäure

6.1. Die Umsetzung von o-Aminobenzophenon mit Formamid/Ameisensäure liefert 4-Phenylchinazolin[82]. Die entsprechenden N-3-Oxide erhält man beim Behandeln der Oxime mit Ameisensäure[24]. Ich versuchte daher, diese Cyclisierungsreaktionen mit analogen Aminothioxanthonderivaten durchzuführen. Besonderen Wert legte ich dabei auf die Darstellung eines Thioxantheno-pyrimidin-1-oxids (**85**), das bei der alkalischen Hydrolyse das reine anti-Oxim von **56** liefern sollte[83].

6.2. Beim Erhitzen einer Suspension des Aminoketons **55a** in einem Formamid/Ameisensäure-Gemisch (10:3) erhielt ich nach der säulenchromatographischen Reinigung des gebildeten Reaktionsgemisches eine farblose Verbindung (30%), deren Analyse und spektrale Daten gut auf die Chinazolinformel **84** passen.



55a 84

Im IR-Spektrum fallen, außer der starken SO_2-Absorption bei 1300/cm, die für 4-Phenylchinazolin (vergl. S. 32) typischen C=N-Schwingungen bei 1540 und 1555/cm auf.

---

82) S. Palazzo, C.A. 55, 12412 i (1961)

83) L.H. Sternbach u. Mitarb.[24] haben nach diesem Verfahren Benzophenon-syn-oxime über Chinazolin-N-oxide in die anti-Isomeren überführt.

Das NMR-Spektrum (Abb. 47) enthält Singuletts für die Methylprotonen bei 3,27 ppm und das C_2- Proton bei 9,8 ppm sowie zwei Multipletts im Bereich von 8,0-8,7 ppm und um 9,33 ppm. Das bei tieferem Feld erscheinende Multiplett kann in Übereinstimmung mit dem analogen 2-Chlormethylderivat **65** dem Proton in 11-Stellung zugeordnet werden.

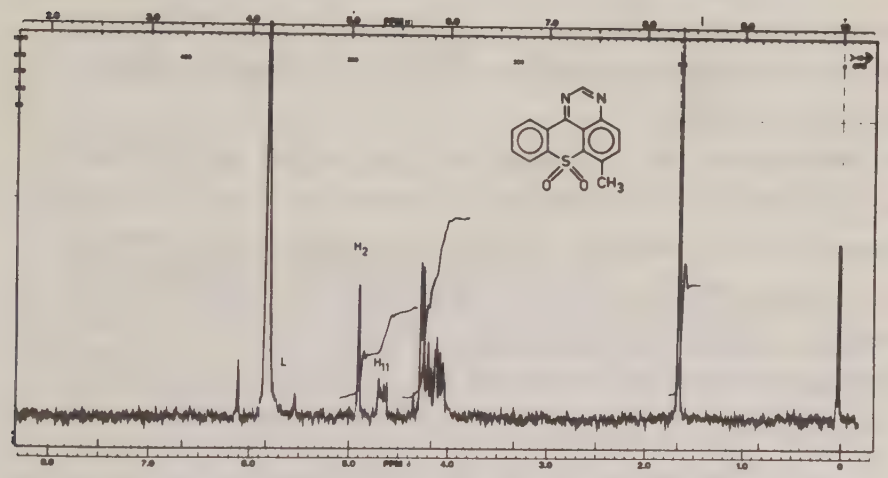
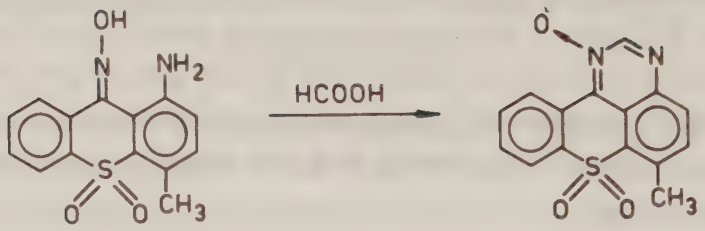


Abb. 47: NMR-Spektrum von 84 in CF_3COOD (Reg.Bereich 1000)

Bei der Umsetzung des Oxims **56** mit Ameisensäure erhielt ich ein amorphes, braunes Produkt. Dieses ließ sich säulenchromatographisch reinigen und lieferte eine gelbe kristalline Verbindung, deren Elementaranalyse für eine Formulierung nach **85** spricht.
Das IR-Spektrum enthält im Vergleich zu **84** keine intensiven C=N-Banden um 1550/cm, zeigt aber eine scharfe N-O-Absorption bei 1255/cm.



56 85

Im Massenspektrum entspricht der Basispeak bei m/e 298 dem Molekülion. Ein intensiver M-16 Peak bei m/e 282 belegt die Nitronstruktur von **85** .

Im NMR-Spektrum (Abb. 48) macht sich der Einfluß der N-Oxidgruppe auf die chemische Verschiebung der Protonen in 2- und 11-Stellung besonders stark bemerkbar. Während das Singulett des C_2-Protons (9,6 ppm) im Vergleich zu **84** um 0,2 ppm bei höherem Feld erscheint, wird das C_{11}-Proton (10,13 ppm) um etwa 0,8 ppm paramagnetisch verschoben. Ebenso wie beim 2-Chlormethylderivat **64** läßt sich dieser Befund durch eine Chelatisierung erklären (s.S. **59**)

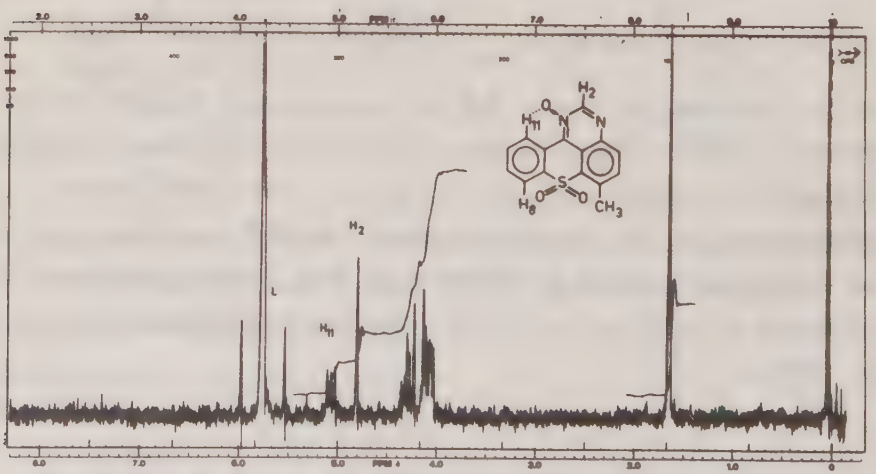
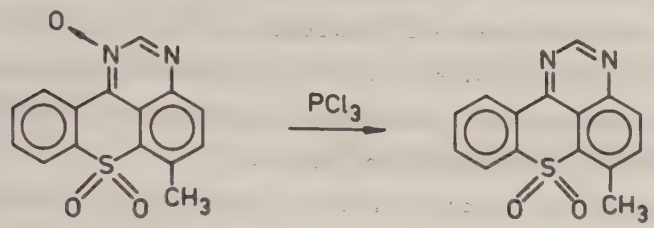


Abb. 48: NMR-Spektrum von 85 in CF_3COOD (Reg.Bereich 1000)

Durch Reduktion von **85** zu **84** wurde die Konstitution sowohl von **85** als auch von **84** auf präparativem Wege bestätigt. Aus Mangel an Substanz konnte das Hydrolyseverhalten nicht mehr untersucht werden.



85 84

7. Pharmakologische Untersuchungsergebnisse

Die Diazepinone **61** und **78b** wurden auf neuropharmakologische Wirkungen untersucht. Für die Versuche wurden die Testsubstanzen in 1 und 2 proz. Suspension in Aqua dest. und 0,25 proz. pharmakologisch indifferenter Methylzellulose verwendet. Gruppen von je 3 männlichen und weiblichen Albinomäusen des Stammes NMRI wurden beide Präparate in verschiedenen Dosen (250,500 und 750 mg/kg) subkutan und intraperitoneal verabreicht. Während der 3 std. Beobachtungszeit wurden zwischen Kontrolle und Testgruppen lediglich bei intraperitonealer Applikationsform von **78b** in einer erhöhten Dosis (750 mg/kg) pharmakologisch-toxikologische Wirkungen beobachtet, und zwar:

1. Verminderte Aufmerksamkeit und Umweltsbeobachtung
2. Verminderte Motorik bei Reaktionsprüfung auf Spontanität, Berührungsreize und Schmerzempfindlichkeit
3. Schlaffe Körperhaltung und geschwächte Festhaltekraft
4. Verminderte Respirationsrate, die sich nach 2 Stundenbeobachtung wieder normalisierte.

8. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit läßt sich in zwei Abschnitte unterteilen. Im ersten Abschnitt werden Reaktionen von 2-Halogenmethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxiden mit CH-aciden Verbindungen beschrieben. Die Chinazolinstruktur der dabei gebildeten Kondensationsprodukte wurde durch optische Daten und Abbaureaktionen gesichert. In keinem Falle wurde die Bildung eines isomeren 1,4-Benzodiazepins beobachtet. Bei der Umsetzung mit unsubstituierten Malonester entstand als Nebenprodukt Bis-chinazolyl-malonester.

Die so dargestellten Chinazolin-N-oxide ließen sich mit Phosphortrichlorid in die entsprechenden Desoxyderivate überführen. Durch alkalische Hydrolyse und Decarboxylierung wurde 2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-äthyl)-4-phenyl-chinazolin zu 4-Phenyl-2-chinazolinpropionsäure abgebaut. Im Gegensatz dazu trat bei der alkalischen Hydrolyse des 2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxids auch Spaltung des Chinazolinringes ein. Unter Umlagerung entstand das anti-Oxim des 2-(3,3-Dicarboxybutyramido)-benzophenons. Das gleiche Chinazolin-3-oxid kondensierte mit Harnstoff oder Thioharnstoff zu den entsprechenden Barbitursäurederivaten.

Im zweiten Abschnitt werden drei Methoden zur Darstellung von verschieden substituierten Thioxantheno-1,4-diazepinen beschrieben:

1. Durch Einwirkung von Natronlauge auf ein syn/anti-Gemisch des 1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon-oxim-10,10-dioxids entstand das 7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid. Unter den gewählten Bedingungen verlief diese Reaktion stereospezifisch und ermöglichte die Isolierung des reinen syn-Isomeren als Nebenprodukt.

2. 2-Chlormethyl-6-methyl-thioxantheno (1,9-de)-pyrimidin-1,7,7-trioxid, zugänglich aus dem anti/syn-Isomerengemisch des 1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon-oxim-10,10-dioxids und konz. Schwefelsäure, reagierte unter Ringerweiterung

a) mit Methylamin zum 7-Methyl-3-methylamino-2H-thioxantheno (1,9-ef)-1,4-diazepin-1,8,8-trioxid.

b) mit Natronlauge zu dem bereits nach Methode 1 erhaltenen Diazepinon.

c) mit Morpholin entstand ein normales Substitutionsprodukt mit Pyrimidin-Struktur.

3. 1-Aminoacetamidothioxanthone cyclisierten beim Erhitzen in Pyridin unter Zusatz von Pyridinhydrochlorid zu Diazepinonen, die in 1- und 8-Stellung nicht oxidiert sind. Ein entsprechendes 8,8-Dioxid war in gleicher Weise aus 1-Aminoacetamido-4-methyl-thioxanthon 10,10-dioxid zugänglich. Ohne Pyridinhydrochloridzusatz verlief die Reaktion unvollständig, als Nebenprodukte wurden Aminochinolonderivate isoliert.

Chemische und chemisch-physikalische Eigenschaften der dargestellten Thioxanthenodiazepine werden beschrieben.

Aus 7-Chlor-3,4-dihydro-2H-thioxantheno (1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on konnte durch N_4-Methylierung ein Diazepam-Analoges gewonnen werden.

Die entsprechende 7-Methylverbindung ließ sich mit $LiAlH_4$ in ein Thioxantheno-1,4-diazepin mit Diaminoäthanstruktur überführen, bei der Oxidation entstand je nach Reaktionsbedingungen ein Sulfoxid, Sulfon oder S,S,N_1-Trioxid.

Ferner ließen sich durch Umsetzung von 1-Amino-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid mit Formamid/Ameisensäure bzw. seinem Oxim mit Ameisensäure 6-Methyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-7,7-dioxid bzw. -1,7,7-trioxid darstellen.

Die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Methylenprotonen-Resonanzsignale des Diazepinringes ergab, daß der Siebenring in Thioxantheno-1,4-diazepinonen ebenso wie bei den einfachen 1,4-Benzodiazepinonen in einer Wannenform vorliegt. Der Einfluß von Substituenten in 1-, 2-, 4- und 8-Stellung auf die Wanneninversion wurde untersucht, und aus den NMR-Daten die Geschwindigkeitskonstante und die freie Aktivierungsenthalpie ΔG_c^* der Ringinversion berechnet.

Für das 7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno (1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on beträgt ΔG_c^* 12,85 kcal/Mol. Durch Methylierung des Amid-Stickstoff wird der Wert der freien Aktivierungsenthalpie auf 20,3, durch Oxidation zum Sulfon auf 14,7 kcal/Mol. erhöht.

Im neuropharmakologischen Test zeigte das 7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on bei intraperitonealer Applikationsform in einer erhöhten Dosis (750 mg/kg) mäßig bis stark sedierende Wirkung.

EXPERIMENTELLER TEIL

Inhalt: Seite

Allgemeine Angaben 110

Beschreibung der Versuche 111

2-Chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (24 a) 111

2-Chlormethyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (24 b) 111

2-Jodmethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (28 a) 111

2-Jodmethyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (28 b) 112

2-Jodmethyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (34 b) 112

2-Jodmethyl-4-phenyl-chinazolin (34 a) 112

Darstellung der Kondensationsprodukte vom Typ 25 112

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (25 a) 114

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-butyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxid 114

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (25 c) 114

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-butyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (25 d) 115

2-(2-Methyl-2-äthoxycarbonyl-3-oxo-butyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (25 e) 115

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-äthyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (25 f) 116

Bis-[3-Oxo-4-phenyl-chinazolyl-(2)-methyl]-malondiäthyl-ester (27) 116

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-äthyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (25 g) 117

Methode B: aus 2-Jodmethyl-chinazolin-3-oxiden 117

2-(2-Äthoxycarbonyl-3-oxo-butyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (25 h) 117

2-[1,3,5-Trimethyl-2,4,6-trioxo-perhydro-pyrimidyl-(5)-methyl]-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (25 i) 118

	Seite
2-[1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-methylpyrazolidinyl-(4)-methyl]-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (25 j)	118
	118
2-[1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidinyl-(4)-methyl]-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (25 k)	119
2-Acetamido-5-chlor-benzophenon-anti-oxim (30)	119
Darstellung der N-Desoxyderivate vom Typ 32	120
Methode A: durch Reduktion der N-Oxide (25 a-d,f,j)	120
2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-äthyl)-4-phenyl-chinazolin (32 a)	120
2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-chinazolin (32 b)	121
2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-butyl)-4-phenyl-chinazolin (32 c)	121
2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (32 d)	121
2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-butyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (32 e)	121
2-[1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-methylpyrazolidinyl-(4)-methyl]-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (32 e)	122
Methode B: aus 2-Jodmethyl-chinazolin	122
2-(2,2-Dicarboxy-äthyl)-4-phenyl-chinazolin (35)	122
4-Phenyl-2-chinazolin-propionsäure (36)	123
3-Hydroxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (38)	124
2-Formyl-4-phenyl-chinazolin (39)	125
4-Phenyl-2-chinazolin-acrylsäure (40)	125
2-(3,3-Dicarboxy-butyramido)-benzophenon-anti-oxim (41)	126
2-[5-Methyl-2,4,6-trioxo-perhydro-pyrimidyl-(5)-methyl]-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (45 a)	127
2-[2-Thio-5-methyl-4,6-dioxo-perhydro-pyrimidyl-(5)-methyl]-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (45 b)	127
1-p-Tosylamido-4-chlor-thioxanthon (47 a)	128
1-p-Tosylamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (54 a)	128
1-(N-Methyl,N-p-tosylamido)-4-methyl-thioxanthon (48)	128

Seite

1-(N-Methyl,N-p-tosylamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (54 b) 129

Darstellung der 1-Amino-thioxanthon-Derivate (49 a-c und 55 a,b) 129

1-Amino-4-chlor-thioxanthon (49 a) 129

1-Amino-4-methyl-thioxanthon (49 b) 130

1-Methylamino-4-methyl-thioxanthon (49 c) 130

1-Amino-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (55 a) 130

1-Methylamino-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (55 b) 130

1-Amino-4-methyl-thioxanthon-oxim-10,10-dioxid (56) 131

1-Methylamino-4-methyl-thioxanthon-oxim-10,10-dioxid (57) 131

1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon-oxim-10,10-dioxid (58) 132

syn-und anti-Oxim des 1-(N-Methyl-N-chloracetamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxids (59 syn und 59 anti) 132

4,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid (60) 133

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid (61) 134

1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid-syn-oxim (58) 134

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-8,8-dioxid (62) 137

1-Amino-6-methyl-2,3-dihydro-thioxantheno(1,9-cb)-pyridin-2-on-7,7-dioxid (71) 137

2,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid (63) 140

6-Methyl-2-chlormethyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-1,7,7-trioxid (64) 141

6-Methyl-2-chlormethyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-7,7-trioxid (65) 141

7-Methyl-3-methylamino-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-1,8,8-trioxid (66) 142

Seite

6-Methyl-2-morpholinomethyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-1,7,7-trioxid (67) 142

Darstellung der 1-Halogen- und 1-Amino-acetamido-thioxanthone 143

1-Chloracetamido-4-chlor-thioxanthon (74 a) 144

1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon (74 b) 144

1-(N-Methyl-N-chloracetamido)-4-methyl-thioxanthon (74 c) 144

1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (68 a) 145

1-(N-Methyl-N-chloracetamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (68 b) 145

1-Jodacetamido-4-chlor-thioxanthon (75 a) 145

1-Jodacetamido-4-methyl-thioxanthon (75 b) 146

1-(N-Methyl-N-jodacetamido)-4-methyl-thioxanthon (75 c) 146

1-Jodacetamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (69 a) 146

1-(N-Methyl-N-jodacetamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (69 b) 147

1-Aminoacetamido-4-chlor-thioxanthon (76 a) 147

1-Aminoacetamido-4-methyl-thioxanthon (76 b) 147

1-(N-Methyl-N-aminoacetamido)-4-methyl-thioxanthon (76 c) 148

1-Aminoacetamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (70 a) 148

1-(N-Methyl-N-aminoacetamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (70 b) 148

1-Phthalamidoacetamido-4-methyl-thioxanthon (77) 149

7-Chlor-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on (78 a) 150

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on (78 b) 150

1-Amino-6-methyl-2,3-dihydro-thioxantheno(1,9-cb)-pyridin-2-on (79) 151

Darstellung der N - 4 - Alkyldiazepinone (80 a-c) 151

Seite

4-Methyl-7-chlor-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on (80 a) 152

4,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on (80 b) 152

4-Äthyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on (80 c) 153

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin (81) 153

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-8-oxid (82) 154

4,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4 diazepin-3-on-8-oxid (83) 154

6-Methyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-7,7-dioxid (84) 155

6-Methyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-1,7,7-trioxid (85) 156

Nachtrag:

4,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-8,8-dioxid (72) 139

Allgemeine Angaben:

Schmelzpunkte: Lindström-Gerät, nicht korrigiert (in °C).

UV - Spektren: Zeiss-Photometer M 4 Q II (in den angegebenen Lösungsmitteln).

IR - Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 421 (in KBr).

NMR - Spektren*) : Varian-Gerät A 60 A (Tetramethylsilan als innerer Standard in den angegebenen Lösungsmitteln), chemische Verschiebung in ppm (δ - Skala).

Bei den Hoch- und Tieftemperaturaufnahmen wurde Hexamethyldisiloxan (HMDSO) als innerer Standard verwendet.

Die Temperatureichung und - kontrolle erfolgte in der üblichen Weise mit einer Methanol- bzw. Äthylenglycol-Probe.

Massenspektren**) : Hitachi-Perkin-Elmer-Massenspektrometer RMU-6D und Varian M 66, TO4-Ionenquelle, Ionisationsspannung 70 eV.

Molekulargewichte: Mechrolab Vapor Pressure Osmometer 301 A (in den angegebenen Lösungsmitteln).

Dünnschichtchromatogramme wurden auf Glasplatten von 20 x 20 cm unter Verwendung der CAMAG- "Sandwich"- Kammer TL-511/521 angefertigt. Sorbens: Kieselgel GF_{254}

Fließmittel: Benzol - Aceton - Ammoniak (25%) 75 : 15 : 7,5 v/v.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

---

*) Herrn Dr.K. Rehse (Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin) danke ich für seine Hilfe bei der Interpretation der NMR - Spektren.

**) Herrn Dr. Jantos (Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster) und Herrn Dr. Förster (Organisch-Chemisches Institut der Freien Universität Berlin) danke ich für die Aufnahmen der Massenspektren.

Beschreibung der Versuche:

2-Chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid[84] (**24a**)

wurde durch Behandeln von 2-Amino-benzophenon-oxim mit Chloracetychlorid und Chlorwasserstoffgas in Eisessig gewonnen. Farblose, verfilzte Nadeln aus CH_2Cl_2/Petrolaether, Schmp. 160°-162°, Schmp. (Lit.): 160-161°, Ausbeute 70% d.Th.

2-Chlormethyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid[14] (**24b**)

wurde analog aus 2-Amino-5-chlor-benzophenon-oxim und Chloracetylchlorid in Eisessig ohne Einleiten von Chlorwasserstoffgas hergestellt. Aus CH_2Cl_2/Aether/petrolaether feine, gelbe Nadeln vom Schmp. 130-32°, Schmp. (Lit.): 133-134°; Ausbeute 85% d.Th.

2-Jodmethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**28a**)

Eine Lösung von 10 g **24a** und 8 g Natriumjodid in 300 ml Aceton wurde unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach wenigen Min. bildete sich ein gelber kristalliner Niederschlag, der nach 1 Std. abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Aus $CHCl_3$/Petrolaether gelbe Nadeln vom Schmp. 170-172°(Zers.). Ausbeute: 75% d.Th.

$C_{15}H_{11}JN_2O$	Ber.	C 49,74	H 3,06	N 7,73
(362,2)	Gef.	C 50,03	H 3,38	N 7,62

Analog wurden aus **24b** u. **33a,b** die 2-Jodmethyl-Derivate **28b** und **34a,b** gewonnen.

---

84) L.H.Sternbach, E.Reeder, O.Keller und W.Metlesics, J. org. Chemistry 26, 4488 (1961)

2-Jodmethyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (**28b**)

Aus $CHCl_3$/Petroläther gelbe Nadeln vom Schmp. 191-193° (Zers.), Ausbeute 74% d.Th.

$C_{15}H_{10}ClJN_2O$	Ber.	C 45,43	H 2,54	N 7,06
(396,6)	Gef.	C 45,61	H 2,69	N 7,24

2-Jodmethyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (**34b**)

Farblose Nadeln aus wässr. Aceton, Schmp. 133-134° (Zers.), Ausbeute 70% d.Th.

$C_{15}H_{10}ClJN_2$	Ber.	C 47,33	H 2,65	N 7,36
(380,6)	Gef.	C 47,61	H 2,72	N 7,56

2-Jodmethyl-4-phenyl-chinazolin (**34a**)

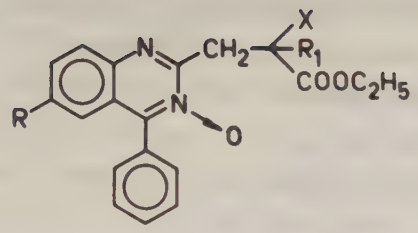
Aus Aceton/Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 164-165° (Zers.), Ausbeute 85% d.Th.

$C_{15}H_{11}JN_2$	Ber.	C 52,05	H 3,24
(346,2)	Gef.	C 52,13	H 3,99

Darstellung der Kondensationsprodukte vom Typ **25**

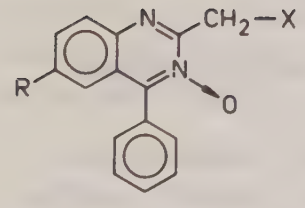
Methode A : aus 2-Chlormethyl-chinazolin-3-oxiden

Eine Suspension äquimolarer Mengen **24a** oder **b** und der entsprechenden CH-aciden Verbindung (als Natriumsalz) in abs. Äther wurde 24 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Das dunkelrote Gemisch wurde mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, die aetherische Phase abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und i. Vak. bis zur Trockne eingeengt. Der entstandene dunkelrote Rückstand ließ sich aus den angegebenen Solventien unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisieren.

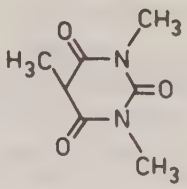
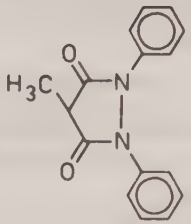
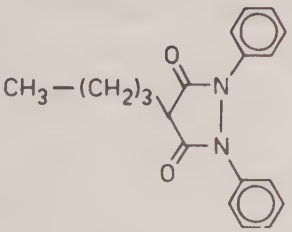


25 a-h

	R	R_1	X
25 a	H	CH_3	$COOC_2H_5$
b	H	C_2H_5	$COOC_2H_5$
c	Cl	CH_3	$COOC_2H_5$
d	Cl	C_2H_5	$COOC_2H_5$
e	Cl	CH_3	$-C(=O)-CH_3$
f	H	H	$COOC_2H_5$
g	Cl	H	$COOC_2H_5$
h	H	H	$-C(=O)-CH_3$



25 i-k

	X	R
25 i		H
j		Cl
k		Cl

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**25a**)

Aus **24a** und Natriummethylmalondiäthylester. Farblose Nadeln (Ligroin), Schmp. 121-122°, Ausbeute: 60% d.Th.

$C_{23}H_{24}N_2O_5$	Ber.	C 67,63	H 5,92	N 6,86
(408,46)	Gef.	C 67,54	H 5,77	N 6,87

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-butyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**25b**)

Aus **24a** und Natriumäthylmalondiäthylester. Farblose Plättchen aus Ligroin, Schmp. 92°; Ausbeute: 35% d.Th.

UV (Äthanol) : λmax (ε max): 225 (25700); 262 (28900); 309 (6850); 357 (5000) nm

IR (KBr) : 1750 u. 1720 (Ester); 1305/cm (N-O)

NMR ($CDCl_3$): Aromaten 7,9 - 7,4 (9H,m); Äthoxycarbonyl 4,25 (4H,q) und 1,26 (6H,t); Methylen 4,0 (2H,s); CH_2 2,23 (2H,q) CH_3 0,98 (3H,t)

$C_{24}H_{26}N_2O_5$	Ber.	C 68,23	H 6,20	N 6,63
(422,48)	Gef.	C 68,16	H 6,50	N 6,62

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (**25c**)

Aus **24b** und Natriummethylmalondiäthylester. Umkristallisiert aus Äthanol/Wasser: blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 75-76°; Ausbeute: 50% d.Th.

$C_{23}H_{23}ClN_2O_5$	Ber.	C 62,37	H 5,23	N 6,32
(442,9)	Gef.	C 62,53	H 5,09	N 6,31

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-butyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (**25d**)

Aus **24b** und Natr.äthylmalondiaethylester. Aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 120°; Ausbeute: 60% d.Th.

UV (Äthanol) : λmax (ε max): 233 (24800); 265 (23000); 312 (5400); 363 (3800) nm

IR (KBr) : 1755 u. 1730 (Ester); 1303/cm (N-O)

NMR: ($CDCl_3$) : Aromaten 7,9 - 7,35 (8H,m); Äthoxycarbonyl 4,25 (4H,q) und 1,25 (6H,t); Methylen 3,95 (2H,s); Äthyl 2,23 (2H,q) und 0,99 (3H,t) ppm

$C_{24}H_{25}ClN_2O_5$	Ber.	C 63,09	H 5,51	N 6,13	Cl 7,76
(456,9)	Gef.	C 62,87	H 5,56	N 6,11	Cl 7,79
	Mol. Gew. 456 (MS)				

2-(2-Methyl-2-äthoxycarbonyl-3-oxo-butyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (**25e**)

Aus **24b** und Natriummethylacetessigsäureäthylester. Farblose Nadeln aus Petroläther, Schmp. 100-102°, Ausbeute: 20% d.Th.

UV (Äthanol): λmax (ε max) 232 (25700); 266 (29800); 312 (5600); 365 (4580) nm

JR (KBr) : 1750 u. 1720 (Ester, Keton); 1295/cm (N-O)

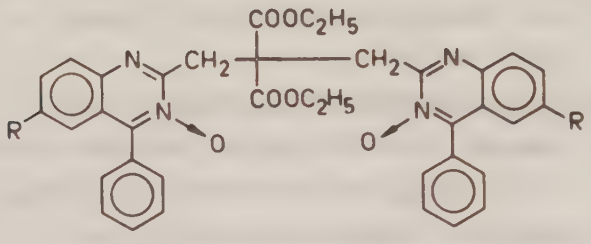
NMR ($CDCl_3$): Aromaten 7,9-7,4 (8H,m); Äthoxycarbonyl 4,25 (4H,q) und 1,23 (3H,t); Methylen 3,9 (2H,s); $-COCH_3$ 2,4 (3H,s); Methyl 1,66 (3H,s) ppm

$C_{22}H_{21}ClN_2O_4$	Ber.	C 64,00	H 5,12	N 6,78	
(472,9)	Gef.	C 63,39	H 5,06	N 6,49	

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-äthyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**25f**)

und

Bis-[3-Oxo-4-phenyl-chinazolyl-(2)-methyl]-malondiäthylester (**27**)



27

R = H

Äquimolare Mengen **24a** und Natriumalondiäthylester in 100 ml abs. Äthanol wurden 4 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Der entstandene kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, gewaschen (Wasser) und getrocknet.

Beim Behandeln des Rohproduktes mit siedendheißem Ligroin ging **25a** in Lösung und wurde durch Filtrieren vom Rückstand (**27**) getrennt. Beim Erkalten schied sich **25a** in farblosen Nadeln ab. Schmp. 130-131°, Ausbeute: 40% d.Th.

$C_{22}H_{22}N_2O_5$	Ber.	C 66,99	H 5,62	N 7,10
(394,4)	Gef.	C 66,89	H 5,61	N 7,07

Der Rückstand löste sich in heißem Acetonitril und kristallisierte nach Zusatz von Wasser in farblose Nadeln aus: **27** , Schmp. 226-228°, Ausbeute: 8%

$C_{37}H_{32}N_4O_6$	Ber.	C 70,69	H 5,13	N 8,91
(628,7)	Gef.	C 70,77	H 5,39	N 9,01
	Mol. Gew. 621 (Chloroform)			

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-äthyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (**25g**)

Aus **24b** und Natriummalondiäthylester in Äthanol. Aus Ligroin blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 92°, Ausbeute: 30% d.Th.

IR (KBr): 1760 u. 1740 (Ester); 1300/cm (N-O)

UV (Äthanol): λmax (εmax) 232 (28200); 266 (31800); 311 (6450); 362 (5100)nm

NMR ($CDCl_3$): 8,0-7,5(8H,m,Aromaten); 4,5-3,8(7H,m,OCH_2,CH_2,CH) 1,3(6H,t,O-C-CH_3) ppm

$C_{22}H_{21}ClN_2O_5$	Ber.	C 61,61	H 4,94	N 6,53
	Gef.	C 61,63	H 4,88	N 6,57

Methode B: aus 2-Jodmethyl-chinazolin-3-oxiden

Je 0,01 Mol **28a** oder **b** und der entsprechenden CH-aciden Komponente (als Natriumsalz) in abs. Tetrahydrofuran wurden 3 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten dampfte man i. Vak. das Lösungsmittel ab, nahm den öligen Rückstand in $CHCl_3$ auf und schüttelte die Suspension mit 2% wässr. Natriumthiosulfatlösung aus. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet, i. Vak. eingeengt, und der Rückstand umkristallisiert.

2-(2-Äthoxycarbonyl-3-oxo-butyl)-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**25h**)

Aus **28a** und Natriumacetessigsäureäthylester. Farblose Nadeln aus Ligroin. Schmp. 140-141°, Ausbeute: 39% d.Th.

$C_{21}H_{20}H_2O_4$	Ber.	C 69,22	H 5,53	N 7,69
(364,4)	Gef.	C 69,28	H 5,94	N 7,65
	Mol. Gew. 346 (Chloroform)			

2-[1,3,5-Trimethyl-2,4,6-trioxo-perhydro-pyrimidyl-(5)-methyl]-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**25i**)

Aus **28a** und dem Natriumsalz der 1,3,5-Trimethylbarbitursäure. Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 230-232°, Ausbeute: 30% d.Th.

UV (Äthanol): λmax (εmax): 224 (27800); 264 (27800); 313 (5900); 360 (4700) nm

JR (KBr): 1740,1690,1675 (Lactam); 1300/cm (N-O)

NMR ($CDCl_3$): 7,66-7,33 (9H,m,Aromaten); 4,07 (2H,s,CH_2); 3,43 (6H,s,N-CH_3); 1,76 ppm (3H,s,CH_3)

$C_{22}H_{20}N_4O_4$	Ber.	C 65,34	H 4,98	N 13,85	
(404,4)	Gef.	C 65,39	H 5,13	N 14,14	

2-[1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-methylpyrazolidinyl-(4)-methyl]-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (**25j**)

Aus **28b** und dem Natriumsalz des 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidins. Aus Benzol/Ligroin/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 244-45°, Ausbeute: 60% d.Th.

JR (KBr): 1760 u. 1730 (C=O); 1300 (N-O, aufgespalten)

UV (Äthanol): λmax (εmax) 232 (42600); 272 (33000); 311 (6450); 380 (5200) nm

NMR ($CDCl_3$): 7,7-7,1 (18H, m,Aromaten); 3,9(2H,s,CH_2) 1,0 ppm (3H,s,CH_3)

$C_{31}H_{23}ClN_4O_3$	Ber.	C 69,60	H 4,33	N 10,47	Cl 6,63	
(535,0)	Gef.	C 69,52	H 4,25	N 10,46	Cl 7,23	

2-[1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidinyl-(4)-methyl]-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid (**25k**)

Aus **28b** und dem Natriumsalz des 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidins. Umkristallisiert aus $CHCl_3$/Petroläther: blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 159-160°, Ausbeute: 42% d.Th..

UV(Äthanol): λmax (εmax): 233 (43600); 266 (35400); 312 (6450); 371 (5200) nm

NMR ($CDCl_3$): 7,68-7,2(18H,m,Aromaten); 3,9(2H,s,CH_2); Butyl: 2,1(2H,m) 1,45(4H,m) u. 0,86 ppm (3H,t)

$C_{34}H_{29}ClN_4O_3$	Ber.	C 70,77	H 5,06	N 9,71	Cl 6,14
(577,1)	Gef.	C 70,87	H 4,99	N 9,63	Cl 6,24

2-Acetamido-5-chlor-benzophenon-anti-oxim (**30**)

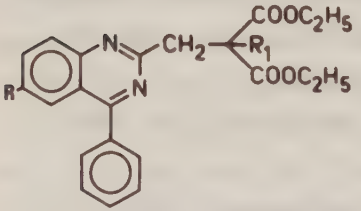
Eine Suspension von 1 g 2-Jodmethyl-4-phenyl-6-chlor-chinazolin-3-oxid und 1 g Natriumhydroxid in 15 ml 85% Äthanol wurde 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser wurde mit 3 N Salzsäure angesäuert, wobei sich das Oxim **30** ausschied, das abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wässrig. Äthanol umkristallisiert wurde: farblose flaumige Nadeln vom Schmp. 184-186°, Schmp. (Lit.[29]) 186-186,5°, Ausbeute: 40% d.Th.

UV (Äthanol): λmax (εmax): 237 (27900); 260,s (13500); 316(2700) nm

$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$	Ber.	C 62,40	H 4,54	
(288,7)	Gef.	C 61,97	H 4,70	

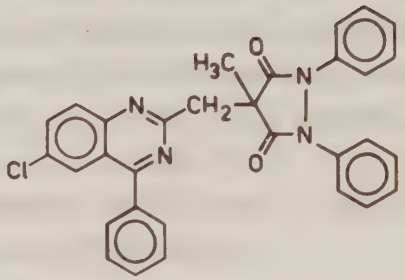
Wurden dagegen 1,5 g **28b** mit 2 g Natriumhydroxid unter gleichen Bedingungen umgesetzt, entstand neben dem anti-Oxim **30** in gleichen Mengen das 7-Chlor-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxid (**29b**). Dieses konnte durch fraktionierte Kristallisation (Äthanol) von **30** getrennt werden. Schmp. 235-37°, Schmp. (Lit.[24]) 238-239°.

Darstellung der N-Desoxyderivate vom Typ **32**



32 a - e

	R	R_1
32 a	H	H
b	H	CH_3
c	H	C_2H_5
d	Cl	CH_3
e	Cl	C_2H_5



32 f

Methode A: durch Reduktion der N-Oxide **25 a-d,f,j**.

0,01 Mol der zu reduzierenden Verbindung wurde mit 8 ml Phosphortrichlorid in 100 ml Chloroform 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten versetzte man die Lösung mit Eiswasser und neutralisierte mit 10% Natriumcarbonatlösung. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Stehen oder nach Zusatz von Petroläther schnell durch.

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-äthyl)-4-phenyl-chinazolin (**32 a**)

Aus Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 66-68°, Ausbeute 40% d.Th.

NMR ($CDCl_3$): 8,1-7,4(9H,m,Aromaten);4,5-3,7(7H,m,OCH_2,CH_2,CH); 1,23 ppm (6H,t,o-c-CH_3)

$C_{22}H_{22}N_2O_4$	Ber.	C 69,82	H 5,86	N 7,40
(378,4)	Gef.	C 69,74	H 5,83	N 7,41

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-chinazolin (**32b**)

Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 102-103°, Ausbeute: 60% d.Th.

UV (Äthanol): λmax (εmax): 228 (43600); 262 (9750); 320 (6900) nm

NMR ($CDCl_3$): Aromaten 8,1-7,4 (9H,m); Äthoxycarbonyl 4,24 (4H,q) und 1,2 (6H,t); Methylen 3,83 (2H,s); CH_3 1,55 (3H,s)

$C_{23}H_{24}N_2O_4$	Ber.	C 70,39	H 6,13	N 7,16
(406,5)	Gef.	C 70,50	H 6,08	N 6,84

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-butyl)-4-phenyl-chinazolin (**32c**)

Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 83-84°, Ausbeute: 55% d.Th.

$C_{24}H_{26}N_2O_4$	Ber.	C 70,91	H 6,45	N 6,89
(406,5)	Gef.	C 71,18	H 6,00	N 6,91

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-propyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (**32d**)

Aus Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 68°, Ausbeute: 75% d.Th.

$C_{23}H_{23}ClN_2O_4$	Ber.	C 64,80	H 5,46	N 6,57
(426,9)	Gef.	C 65,11	H 5,46	N 6,59
	Mol. Gew. 438 (Aceton)			

2-(2,2-Diäthoxycarbonyl-butyl)-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (**32e**)

Aus Ligroin farblose Prismen vom Schmp. 98°, Ausbeute: 80% d.Th.

UV (Äthanol): λmax (ε max): 232 (54700); 270 (9100); 330 (6600) nm
NMR ($CDCl_3$); Aromaten 8,1-7,5 (8H,m); Äthoxycarbonyl 4,23 (4H,q) und 1,22 (6H,t); Methylen 3,86 (2H,s); Äthyl 2,03 (2H,q) und 1,0 ppm (3H,t)

$C_{24}H_{25}ClN_2O_4$ (440,9) Ber. C 65,38 H 5,72 N 6,36
Gef. C 65,66 H 5,69 N 6,35

2-[1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-methylpyrazolidinyl-(4)-methyl]-4-phenyl-6-chlor-chinazolin (**32e**)

Aus Aceton farblose Nadeln vom Schmp. 204-206°, Ausbeute: 50% d.Th.
UV (Äthanol): λmax (ε max): 232 (60000); 270(s) (11800); 332 (6500) nm

$C_{31}H_{23}ClN_4O_2$ (519,0) Ber. C 71,74 H 4,47 N 10,80
Gef. C 71,39 H 4,35 N 10,87

Methode B: aus 2-Jodmethyl-chinazolin

Äquimolare Mengen **34a** oder **b** und des Natriumsalzes einer CH-aciden Verbindung in Tetrahydrofuran wurden 4 Std. unter Rückfluß erhitzt und wie üblich (vergl.S.112) aufgearbeitet. Nach diesem Verfahren ließen sich **32a** und **d** in durchschnittlich 50-60 proz. Ausbeute gewinnen.

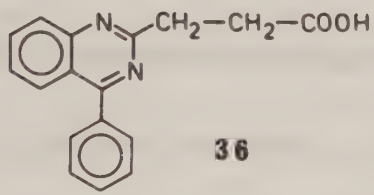
2-(2,2-Dicarboxy-äthyl)-4-phenyl-chinazolin (**35**)

Eine Lösung von 3,4 g des Esters **32a** und 1,45 g Kaliumhydroxyd in 100 ml 90 proz. Äthanol wurde 4 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt, der entstandene Niederschlag (K-Salz) abgesaugt, in 20 ml kaltem Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Die

ätherische Phase wurde verworfen; die wässrige mit 12 N Salzsäure angesäuert (pH 1) und mit Äther extrahiert. Die äther. Phase wurde getrocknet, i.Vak. schonend eingeengt, und der Rückstand aus Aceton/Petroläther umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 101-102° (Decarb.), Ausbeute 75% d.Th.

$C_{18}H_{14}N_2O_4$	Ber.	C 67,07	H 4,38	N 8,69
(322,3)	Gef.	C 66,69	H 4,82	N 8,40

4-Phenyl-2-chinazolin-propionsäure (**36**)



36

a) aus **35**

Eine Lösung von 0,5 g der Dicarbonsäure **35** in 20 ml Diphenyläther und 1 ml Pyridin wurde auf 150° erhitzt. Nachdem die CO_2-Entwicklung abgeklungen war, ließ man Erkalten und fügte 100 ml Petroläther hinzu. Der entstandene voluminöse Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 164-167°, Schmp. (Lit.[46]): 164-166°, Ausbeute: 32% d.Th.

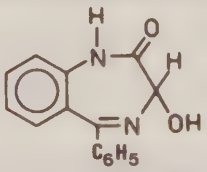
$C_{17}H_{14}N_2O_2$	Ber.	C 73,36	H 5,07	N 10,06
(278,3)	Gef.	C 73,26	H 5,22	N 10,08

b) aus **40**

Eine Suspension von 276 mg der Acrylsäure **40** in 50 ml Äthanol wurde bei Raumtemperatur in Gegenwart von 50 mg Pd/C (10%) unter kräftigem Schütteln mit Wasserstoff reduziert. Im Verlauf der Hydrierung löste sich der farblose Bodenkörper langsam auf. Nach 45 Min. wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt, und der verbleibende Rückstand aus Benzol umkristallisiert: farblose Rhomben vom Schmp. 162-164°, Ausbeute: 43% d. Th.

Die IR-Spektren der nach a) und b) gewonnenen Produkte sind identisch.

3-Hydroxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (**38**)

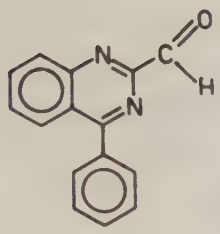


Zu einer Suspension von 10,3 g 3-Acetoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on[48] (**37**) in 260 ml Äthanol ließ man bei Raumtemperatur unter Rühren 19,4 ml 4 N Natronlauge zutropfen. Aus der resultierenden klaren Lösung schied sich nach 1 Min. ein voluminöser Niederschlag ab, der in 250 ml Wasser aufgelöst wurde. Beim Ansäuern mit Essigsäure bildete sich ein farbloser kristalliner Niederschlag, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln vom Schmp. 193-194° (Zers.), Ausbeute: 96 % d.Th.

UV (Äthanol): λmax (εmax): 225 (32400), 308 (2140) nm

$C_{15}H_{12}N_2O_2$	Ber.	C 71,42	H 4,79	N 11,10
(252,3)	Gef.	C 71,33	H 5,24	N 11,11
	Mol. Gew. 252 (Massenspektrum)			

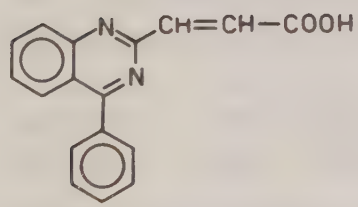
2-Formyl-4-phenyl-chinazolin (**39**)



8,2 g des 3-Hydroxybenzodiazepins **38** in 90 ml Eisessig wurden 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die tiefrote Lösung wurde auf Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. **39** kristalliert aus Hexan in farlosen Nadeln vom Schmp. 130-131°, Ausbeute: 35% d.Th.

$C_{15}H_{10}N_2O$	Ber.	C 76,91	H 4,30	N 11,96
(233,3)	Gef.	C 76,93	H 4,05	N 11,92

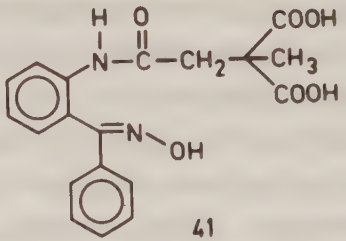
4-Phenyl-2-chinazolin-acrylsäure (**40**)



Je 2 g des Aldehyds **39** und Malonsäure wurden in 30 ml Pyridin unter Zusatz von 0,3 ml Piperidin 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt (CO_2-Entwicklung). Nach dem Erkalten wurde die Lösung auf Eiswasser gegossen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei sich die Acrylsäure **40** ausschied. Diese wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 253-255° (Zers.); Ausbeute: 0,83 g (35% d.Th.).

$C_{17}H_{12}N_2O_2$	Ber.	C 73,90	H 4,38	N 10,14
(276,3)	Gef.	C 73,76	H 4,62	N 9,96

2-(3,3-Dicarboxy-butyramido)-benzophenon-anti-oxim **(41)**



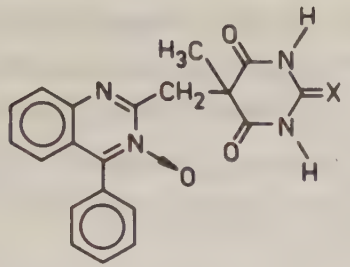
41

Eine Lösung von 3,8 g **25 a** und 1,54 g Kaliumhydroxyd in 50 ml 90 proz. Äthanol wurde 3 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die abgeschiedenen Kristalle (K-Salz von **41**) wurden abgenutscht und in wenig Wasser gelöst. Nach Zusatz von 12 N Salzsäure wurde mit Äther extrahiert, die aeth. Phase i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Aceton/Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 163-165°(Decarb.); Ausbeute: 65% d.Th.

UV (Äthanol) : λmax (ε max): 236 (28800); 266,S (11200); 303 (3460) nm

$C_{19}H_{18}N_2O_6$	Ber.	C 61,62	H 4,90	N 7,56
(370,4)	Gef.	C 61,72	H 5,00	N 7,62

2-[5-Methyl-2,4,6-trioxo-perhydro-pyrimidyl-(5)-methyl]-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**45a**)



45 a: X=O
b: X=S

2 g des Malonesters **25a** und 1 g Harnstoff gab man zu einer Lösung von 0,46 g Natrium in 50 ml abs. Äthanol. Das Gemisch wurde unter Rühren und Rückfluß 9 Std. erhitzt. Dann dampfte man die tiefrote-violette Lösung ein, nahm den Rückstand in 30 ml Äthanol auf und säuerte mit Salzsäure an. Nach Zusatz von 100 ml Wasser bildet sich ein brauner Niederschlag, der abgesaugt, gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln vom Schmp. 294° (Zers.); Ausbeute: 40% d.Th.
UV (Äthanol): λmax (εmax): 264 (26400); 311 (5750) u. 340 (4000)nm

$C_{20}H_{16}N_4O_4$	Ber.	C 63,82	H 4,28	N 14,89	
(376,4)	Gef.	C 63,70	H 4,15	N 15,06	

Analog wurde aus **25a** mit Thioharnstoff die Thiobarbitursäure **45b** gewonnen:

2-[2-Thio-5-methyl-4,6-dioxo-perhydro-pyrimidyl-(5)-methyl]-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**45b**)

Aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Nadeln vom Schmp. 276-78° (Zers.), Ausbeute: 20% d.Th.

$C_{20}H_{16}N_4O_3S$	Ber.	C 61,21	H 4,11	N 14,28	S 8,17	
(392,4)	Gef.	C 61,06	H 4,11	N 14,36	S 8,17	

1-p-Tosylamido-4-chlor-thioxanthon (**47a**)

8,8 g 1,4-Dichlor-thioxanthon[53] (**46a**), 12 g p-Toluolsulfamid und 5,0 g Kaliumacetat wurden in 60 ml Nitrobenzol mit einer Spur Kupferbronze 8-9 Std. auf 220° erhitzt. Nach dem Erkalten versetzte man die schmutzig braune Lösung mit 100 ml Äthanol. Der entstandene kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, mehrmals mit Aceton gewaschen und aus Eisessig umkirstallisiert: gelbe Nadeln, Schmp. 215-16°, Ausbeute: 76% d.Th.

$C_{20}H_{14}ClNO_3S_2$	Ber.	C 57,76	H 3,39	N 3,36
(415,9)	Gef.	C 58,03	H 3,58	N 3,33

1-p-Tosylamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**54a**)

Methode A: **54a** wurde analog **47a** hergestellt. Aus Aceton gelbe Nadeln, Schmp. 202-204°, Ausbeute: 60% d.Th.

Methode B: Zu einer heißen Lösung (80°) von 1 g **47b** in 10 ml Eisessig tropfte man im Verlauf von 2 Std. 4 ml Wasserstoffperoxid (30%). Nach dem Erkalten wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert: zitronenengelbe Kristalle, Schmp. 201-04°, Ausbeute: 74% d.Th.

Die IR-Spektren der nach A und B hergestellten Verbindungen sind identisch.

$C_{21}H_{17}NO_5S_2$	Ber.	C 59,00	H 4,01	N 3,27
(427,5)	Gef.	C 59,09	H 4,28	N 3,17

1-(N-Methyl,N-p-tosylamido)-4-methyl-thioxanthon (**48**)

9,3 g **47b** versetzte man mit 23,6 ml 1 N Natriummethylatlösung. Im Vak. wurde bis zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit 50 ml

Dimethylformamid aufgenommen und 23 g Methyljodid hinzugefügt. Nach 24 Std. wurde das Lösungsmittel i.Vak. abgedampft, der gebildete feste Rückstand in Wasser suspendiert, abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert. Aus Benzol/Petroläther farblose Nadeln, Schmp. 176-178°, Ausbeute: 97 % d.Th.

$C_{22}H_{19}NO_3S_2$	Ber.	C 64,53	H 4,67	N 3,58
(409,5)	Gef.	C 64,98	H 5,11	N 3,19

1-(N-Methyl,N-p-tosylamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**54b**)

wurde nach der für **54a** angegebenen Vorschrift gewonnen. Aus Aceton/Petroläther gelborange Nadeln, Schmp. 191-194°, Ausbeute: 70 % d.Th.
IR (KBr): 1670/cm (C=O)

$C_{22}H_{19}NO_5S_2$	Ber.	C 59,85	H 4,34	N 3,17
(441,5)	Gef.	C 59,16	H 4,41	N 2,91

Darstellung der 1-Amino-thioxanthon-Derivate **49a-c** und **55a,b**

20 g p-Tosylamidothioxanthon in 200 ml Schwefelsäure (p.a.) wurden 2 Std. auf 70-80° erwärmt. Nach dem Erkalten goß man die tiefrote Lösung auf Eiswasser. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Ammoniak und Wasser gewaschen und umkristallisiert.

1-Amino-4-chlor-thioxanthon (**49a**)

gelbe verfilzte Nadeln aus Äthanol/Aktivkohle, Schmp. 194-96°, Ausbeute: 60% d.Th.

$C_{13}H_8ClNOS$	Ber.	C 59,66	H 3,08	N 5,35
(261,7)	Gef.	C 59,91	H 3,07	N 5,35

1-Amino-4-methyl-thioxanthon (**49b**)

Aus Ligroin orangegelb gefärbte Nadeln, Schmp. 132-134° Schmp. (Lit.[53]) 132°, Ausbeute: 70 % d.Th.

1-Methylamino-4-methyl-thioxanthon (**49c**)

aus Ligroin orangegelbe Nadeln, Schmp. 114-15°, Ausbeute: 65% d.Th.

NMR ($CDCl_3$): 8,44 (2H,m,H_8 und NH); 7,4 (3H,m); 7,2 (1H,d,J=8Hz, H_2); 6,4 (1H,d,J=8Hz,H_3); 2,94 (3H,s,N-CH_3) und 2,5 ppm (3H,s,CH_3)

$C_{15}H_{13}NOS$	Ber.	C 70,56	H 5,13	N 5,48
(255,3)	Gef.	C 70,60	H 4,89	N 5,59

1-Amino-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**55a**)

Aus wässrigem Aceton rote Nadeln, Schmp. 192-94°, Ausbeute: 84%d.Th.

$C_{14}H_{11}NO_3S$	Ber.	C 61,53	H 4,06	N 5,12	S 11,73
(273,3)	Gef.	C 61,44	H 4,20	N 5,13	S 11,62

1-Methylamino-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**55b**)

Tiefrote Nadeln aus Ligroin oder $CHCl_3$/Petroläther, Schmp. 162-64°, Ausbeute: 70% d.Th.

UV (Äthanol): λmax (εmax) 234 (23000); 288 (6450); 454 (9100) nm

$C_{15}H_{13}NO_3S$	Ger.	C 62,70	H 4,56	N 4,87
(287,3)	Gef.	C 62,63	H 4,65	N 4,73

1-Amino-4-methyl-thioxanthon-oxim-10,10-dioxid (**56**)

Eine Lösung von 20 g des Aminoketons **49b** in absol. Äthanol oder Dioxan wurde mit einer äthanolischen Hydroxylamin-Lösung *) gemischt und 5 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Anschließend dampfte man das Lösungsmittel i.Vak. bis auf die Hälfte seines Volumens ein und gab das Gemisch in Eiswasser. Aus der klaren Lösung schied sich nach Zugabe von verd. Salzsäure das Oxim ab. Das abgenutschte Rohprodukt wurde zur Reinigung in 1 N Natronlauge gelöst, mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, die wässrige Phase abgetrennt und das Oxim durch Ansäuern ausgefällt.

Aus Dioxan gelbe-gelbrote Nadeln vom Schmp. 265-270° (Zers.);

Ausbeute: 70% d.Th.

Massenspektrum: m/e 288,271,270,253,220,195,165,77,63,44,28,18,17

$C_{14}H_{12}N_2O_3S$	Ber.	C 58,32	H 4,20	N 9,72	S 11,12
(288,3)	Gef.	C 58,30	H 4,72	N 9,75	S 10,83

1-Methylamino-4-methyl-thioxanthon-oxim-10,10-dioxid (**57**)

wurde analog aus 2,1 g **49c** und Hydroxylamin erhalten. Aus wässrigem Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 234-239° (Zers.);

Ausbeute 60% d.Th.

UV (Äthanol): λmax (ε max); 216 (39000); 387 (3200) nm

IR (KBr): 3490 (NH,OH, breit), 1620 (C=N), 1520,1315 u. 1290 (SO_2), 950/cm

$C_{15}H_{14}N_2O_3S$	Ber.	C 59,59	H 4,67	N 9,26
(302,4)	Gef.	C 58,92	H 4,77	N 9,52

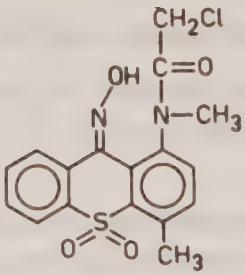
*) Zur Bereitung der Hydroxylamin-Lösung wurden 50 g Hydroxylaminhydrochlorid (in Äthanol) zu einer Lösung von 37 g Natrium in abs. Äthanol gegeben und das ausgefallene Natriumchlorid abgesaugt.

1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon-oxim-10,10-dioxid (**58**)

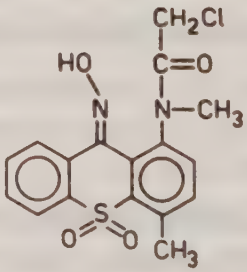
Zu 8,65 g **56** und 8,0 g Kaliumcarbonat in 500 ml absol. Dioxan ließ man innerhalb von 30 Min. unter Rühren eine Lösung von 4 g Chloracetylchlorid in 30 ml Dioxan zutropfen. Nach 20 Std. Rühren wurde die Suspension auf 50° erwärmt, abgesaugt, i. Vak. eingeengt (auf 200 ml) und auf Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 208-213° (Zers.); Ausbeute: 80 % d.Th.

$C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$	Ber.	C 52,68	H 3,59	N 7,68
(364,8)	Gef.	C 52,75	H 3,35	N 7,50

syn-und anti-Oxim des 1-(N-Methyl-N-chloracetamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxids. (**59** syn und **59** anti)



syn



anti

Zu einer Suspension von 910 mg **57** und 1 g Kaliumcarbonat in 40 ml Dioxan tropfte man im Verlauf von 10 Min. 400 mg Chloracetylchlorid in 10 ml Dioxan. Nach 12 std. Rühren wurde abgesaugt, das Filtrat i. Vak. schonend auf die Hälfte des Volumens eingeengt und auf Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde ab-

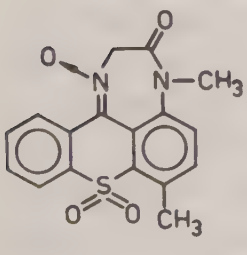
gesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Ein kleiner Teil des Rohproduktes wurde in warmem Äthanol (40°) gelöst, filtriert und mit Wasser versetzt. Beim Erkalten kristallisierte das anti-Isomere **59** in farblosen Nadeln aus. Schmp. 164°, bei 166° rekristallisiert die Schmelze, bei 245-255° tritt Zersetzung ein.
UV (Äthanol): λmax (εmax): 218 (37600); 293 (5000) um.

$C_{17}H_{15}ClN_2O_4S$	Ber.	C 53,90	H 3,99	N 7,39
(378,8)	Gef.	C 53,61	H 4,33	N 7,60

Löste man das Rohprodukt in siedendem Äthanol, kristallisierte beim Erkalten das Diazepinon **60** (s.S.133) aus. Aus der Mutterlauge erhielt man nach Zugabe von Wasser das syn-Isomere in farblosen Nadeln vom Schmp. 230-232°.
UV (Äthanol): λmax (εmax): 219 (39000); 291 (5900) um.

Ber.	C 53,90	H 3,99	Cl 9,34
Gef.	C 53,70	H 3,93	Cl 9,49

4,7-Dimethyl-3,4dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid (**60**)



a) aus **59**

800 mg des rohen anti/syn-Gemisches von **59** in 50 ml Äthanol wurden solange unter Rückfluß erhitzt (ca.10 Min.), bis eine klare Lösung entstanden war. Beim Abkühlen kristallisierte das Diaz-

epinon **60** in farblosen Nadeln aus. Schmp. 260-61° (Zers.)
Ausbeute: 30% d.Th.

b) aus **61**

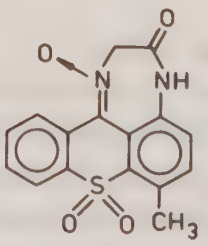
328 mg **61** wurden zu einer Lösung von 25 mg Natrium in 5 ml Methanol und 10 ml Dimethylformamid (gereinigt über Aluminiumoxid sauer "Woelm") gegeben. Nach Zusatz von 0,3 ml Dimethylsulfat färbte sich die Lösung zunächst rot, nach Umschütteln gelb, und nach 3 Min. fiel **60** in blaßgelben Nadeln aus. Die Kristalle wurden nach 2 Std. abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und aus Dioxan/Petroläther umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 262° (Zers.); Ausbeute: 63% d.Th.
UV (Dioxan): λmax (εmax): 210 (32400); 326-318 (breit,4900) nm

$C_{17}H_{14}N_2O_4S$	Ber.	C 59,63	H 4,12	N 8,18	S 9,37
(342,4)	Gef.	C 59,43	H 4,35	N 8,06	S 9,30

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid (**61**)

u n d

1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid-syn-oxim (**58**)



61

a) aus **58**-syn/anti

Zu einer Lösung von 1,36 g Natriumhydroxid in 14 ml Wasser und 300 ml Äthanol (95%) gab man unter Rühren 7,3 g **58**. Nach 5 Std. wurden 600 ml Wasser hinzugefügt. Beim Ansäuern der klaren Lösung mit 10% Salzsäure fiel ein Gemisch von **58** -syn und **61** aus, das abgesaugt, gewaschen und getrocknet wurde.
Das Rohprodukt löste sich in heißem Dioxan, aus dem beim Erkalten das Diazepinon **61** in farblosen Würfeln ausfiel. Schmp. 268-269° (Zers.); Ausbeute: 35% d.Th.
UV (Dioxan): λmax (ε max): 219 (38000); 323 (7600); 348 (5600) nm.

$C_{16}H_{12}N_2O_4S$	Ber.	C 58,53	H 3,68	N 8,53	S 9,77
(328,3)	Gef.	C 58,64	H 3,78	N 8,54	S 9,95
	Mol. Gew. 328 (Massenspektrum)				

Aus der Mutterlauge kristallisierte das syn-Isomere **58** nach Zusatz von Wasser in farblosen Nadeln aus. Schmp. 208-210° (Zers.)

$C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$	Ber.	C 52,68	H 3,59
(364,8)	Gef.	C 52,83	H 3,76

Das Diazepinon - N -oxid **61** konnte auch in folgender Weise hergestellt werden:

b) aus **64**

Eine Suspension von 340 mg des Chinazolin-Derivates **64** und 400 mg Natriumhydroxid in 30 ml 85% Äthanol wurde 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann fügte man 20 ml Wasser und 5 ml 10% Salzsäure hinzu. Der resultierende Niederschlag wurde abgesaugt, gewaschen und aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 270-271°(Zers.); Ausbeute: 61% d.Th.

c) aus **78b**

140 mg **78 b** wurden in 30 ml Chloroform gelöst und mit 300 mg m-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 40 Std. Stehen im Dunkeln wurde zunächst mit 50 ml $NaHCO_3$-Lösung und schließlich mit 0,1 N Natronlauge ausgeschüttelt. Aus der Chloroform-Phase kristallisierte nach Zugabe von Petroläther das Sulfon **62** aus (30%).
Die Natriumhydroxid-Lösung wurde angesäuert und lieferte **61** (50%).

d) aus **66**

Eine Lösung von 200 mg **66** in 30 ml Chloroform wurde mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach Zusatz von Petroläther fiel das Hydrochlorid von **66** aus. Dieses wurde abgesaugt, in 20 ml Wasser gelöst und mit 5 ml eines Puffergemisches (pH 4,6)* 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 268-270°; Ausbeute: 20% d.Th.

e) aus **69a**

Eine Suspension von 3,5 g **69 a**, 7 g Hydroxylaminsulfat und 2,1 g Natriumhydroxid in 50 ml Dioxan und 12 ml Wasser wurde unter Rühren 1 Std. auf 90° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde auf Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Chl./Petroläther umgefällt. 2,5 g des Gemisches (vergl. S. 56) in 20 ml Äthanol und 50 ml Wasser wurden mit 5 ml 6 N Salzsäure 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und filtriert. Beim Abkühlen schied sich **61** (10%) in blaßgelben Nadeln aus. Schmp. 260 - 264° (Zers.).

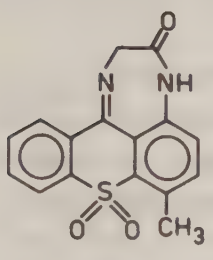
---

* Zur Bereitung des Puffergemisches wurden 5 ml 1 N Natronlauge und 10 ml 1 N Essigsäure mit 35 ml Wasser gemischt.

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-8,8-dioxid (**62**)

u n d

1-Amino-6-methyl-2,3-dihydro-thioxantheno(1,9-cb)-pyridin-2-on-7,7-dioxid (**71**)



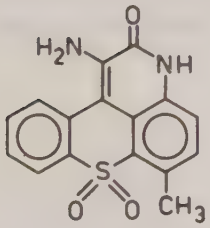
62

a) aus **70a**

Eine Lösung von 1 g des Aminosäureamids **70a** in 100 ml Pyridin wurde 3 Std. unter Rückfluß erhitzt und dann i.Vak eingeengt. Der resultierende tiefbraune Rückstand wurde mit Chloroform ausgekocht und filtriert. Aus dem Filtrat fiel auf Zugabe von Petroläther ein flockiger Niederschlag aus, der abgesaugt, getrocknet und aus DMFA/Wasser umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln vom Schmp. 295-301° (Zers.); Ausbeute: 20% d.Th.

$C_{16}H_{12}N_2O_3S$	Ber.	C 61,52	H 3,87	N 8,97	S 10,27
(312,3)	Gef.	C 61,43	H 4,21	N 9,34	S 10,24

Mol. Gew. 312 (Massenspektrum)



71

Der in Chloroform unlösliche Rückstand lieferte aus DMFA/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle das isomere **71** in braungelben Nadeln. Schmp. 360°; Ausbeute: 20% d.Th.

$C_{16}H_{12}N_2O_3S$	Ber.	C 61,52	H 3,87	N 8,97	S 10,27
(312,3)	Gef.	C 61,48	H 4,15	N 8,98	S 10,34

Das Diazepinon **62** ließ sich auch noch auf folgende Weise gewinnen:

b) aus **78b**

Eine Lösung von 280 mg **78b** und 340 m-Chlorperbenzoesäure in 50 ml Chloroform wurde 12 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde zweimal mit 10% Natriumbicarbonat-Lösung extrahiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und mit Petroläther versetzt: **62** kristallisierte in farblose Rhomben vom Schmp. 301-303° (Zers.) aus. Ausbeute: 85% d.Th.

c) aus **61**

Eine Suspension von 656 mg **61** in 200 ml Chloroform und 2,5 ml PCl_3 wurde 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten goß man auf Eiswasser und neutralisierte mit 10% Natronlauge. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und mit Petroläther versetzt: 420 mg (67%) Schmp. 294-299° (Zers.)

Die IR-Spektren des nach a,b und c dargestellten Diazepinons sind identisch.

4,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-8,8-dioxid (**72**)

aus **60**

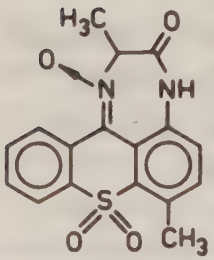
Eine Lösung von 300 mg **60** in 50 ml Chloroform und 2 ml Phosphortrichlorid wurde 1 Std. unter Rückfluß erhitzt und wie üblich (vergl. S. 138) aufgearbeitet. Aus $CHCl_3$/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 238-243° (Zers.); Ausbeute 60% d.Th.

$C_{17}H_{14}N_2O_3S$	Ber.	C 62,56	H 4,32	S 9,82
(326,4)	Gef.	C 61,84	H 4,40	S 9,67

aus **62**

312 mg **62** wurden zu einer Lösung von 27 mg Natrium in 5 ml abs. Methanol gegeben. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. wurde der Rückstand in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1 g Methyljodid versetzt und 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde i.Vak. eingeengt, der resultierende Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet, eingeengt und lieferte nach Zugabe von Petroläther 190 mg (60%) **72** vom Schmp. 241-243°.

2,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid (**63**)



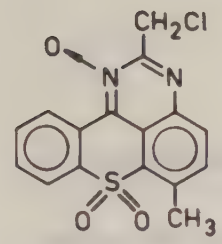
Eine Lösung von 1,2 g α-Brompropionylbromid in 10 ml Dioxan ließ man innerhalb von 15 Min. zu einer lebhaft gerührten Suspensio von 1,6 g **56** in 150 ml Dioxan tropfen. Nach 12 Std. wurde abgesaugt, das Filtrat auf Eiswasser gegossen, der resultierende Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung mit 1,5 g Natriumhydroxid in 100 ml 85% Äthanol 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann versetzte man mit 100 ml Wasser und 20 ml 10% Salzsäure. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Dioxan/Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 283-285° (Zers.); Ausbeute: 20% d.Th.
UV (Dioxan): λ_{max} (ε_{max}): 222 (39800); 230, breit (9800); 252, breit (10700)

$C_{17}H_{14}N_2O_4S$	Ber.	C 59,63	H 4,12	N 8,18	S 9,37
(342,4)	Gef.	C 59,53	H 3,85	N 8,40	S 8,92

Mol. Gew. 342 (Massenspektrum)

6-Methyl-2-chlormethyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-1,7,7-trioxid (**64**)

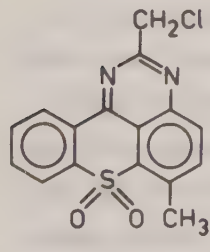


a) 5 g des Isomerengemisches **58** in 50 ml Schwefelsäure (p.a.) wurden 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Lösung wurde auf Eiswasser gegossen, der resultierende Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Die Substanz ist in warmen Chloroform gut löslich und kristallisiert daraus bei Zugabe von Petroläther in langen gelben Nadeln. Schmp. 201-203°; Ausbeute: 95% d.Th.

b) Eine Suspension von 1 g **58** und 0,5 g P_2O_5 in 60 ml Xylol wurde 10 Min. unter Rühren rückfließend erhitzt und filtriert. Bei Abkühlen kristallisierte **64** in gelben Nadeln aus.
Schmp. 196-200°; Ausbeute: 50% d.Th.
IR (KBr): 1610 u. 1570 (schw.) 1280 (intensiv, breit); 1240/cm

$C_{16}H_{11}ClN_2O_3$	Ber.	C 55,42	H 3,20	N 8,08	Cl 10,22
(346,8)	Gef.	C 55,42	H 3,15	N 7,93	Cl 9,65

6-Methyl-2-chlormethyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-7,7-trioxid (**65**)

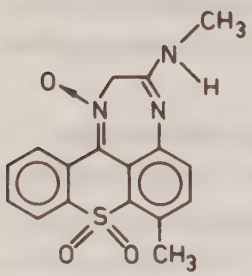


Eine Lösung von 400 mg des Chinazolins **64** und 2 ml Phosphortrichlorid in 20 ml Chloroform wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung des Chloroformauszuges und Umkristallisation aus $CHCl_3$/Petroläth. erhielt man 330 mg (86% d.Th) **65** in farblosen Nadeln vom Schmp. 262°.

IR (KBr): 1590 (schw.); 1545 u. 1535 (C=N,m); 1480, 1290/cm (St.).

$C_{16}H_{11}ClN_2O_2S$	Ber.	C 58,09	H 3,35	N 8,47
(330,8)	Gef.	C 58,05	H 3,43	N 8,35

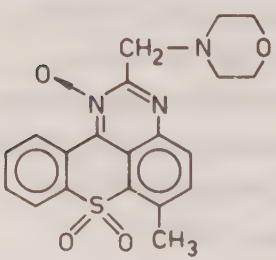
7-Methyl-3-methylamino-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-1,8,8-trioxid (**66**)



1,0 g des Chinazolin-1-oxids **64** wurden in 60 ml einer 7-proz. Lösung von Methylamin in Methanol gelöst und 30 Min. bei 25°gerührt. Die gebildeten Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus $CHCl_3$/Petroläther blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 281° (Zers.); Ausbeute: 79% d.Th.

$C_{17}H_{15}N_3O_3S$	Ber.	C 59,81	H 4,43	N 12,31
(341,4)	Gef.	C 60,00	H 4,36	N 11,97

6-Methyl-2-morpholinomethyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-1,7,7-trioxid (**67**)



500 mg **64** und 2 ml Morpholin in 35 ml Tetrahydrofuran wurden 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die gebildeten Kristalle (Morpholinhydrochlorid) wurden abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisierte **67** bei Zugabe von Petroläther in gelben Nadeln

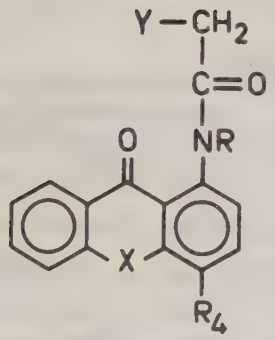
Zur Analyse wurde aus Chloroform/Petroläth. umkristallisiert.

Schmp. 178° (Zers.); Ausbeute: 68% d.Th.

IR (KBr): 1620 (schw.); 1540, 1290 (st.); 1245/cm (m)

$C_{20}H_{19}N_3O_4S$	Ber.	C 60,44	H 4,82	N 10,57
(397,5)	Gef.	C 60,67	H 5,03	N 10,38

Darstellung der 1-Halogen- und 1-Amino-acetamido-thioxanthone



	X	Y	R_4	R
74 a	S	Cl	Cl	H
b	S	Cl	CH_3	H
c	S	Cl	CH_3	CH_3
75 a	S	J	Cl	H
b	S	J	CH_3	H
c	S	J	CH_3	CH_3
76 a	S	NH_2	Cl	H
b	S	NH_2	CH_3	H
c	S	NH_2	CH_3	CH_3
68 a	SO_2	Cl	CH_3	H
b	SO_2	Cl	CH_3	CH_3
69 a	SO_2	J	CH_3	H
b	SO_2	J	CH_3	CH_3
70 a	SO_2	NH_2	CH_3	H
b	SO_2	NH_2	CH_3	CH_3

1-Chloracetamido-4-chlor-thioxanthon (**74a**)

Zu einer Suspension von 26,2 g 1-Amino-4-chlor-thioxanthon (**49a**) und 19 g Kaliumcarbonat in 1 ltr. abs. Dioxan tropfte man innerhalb von 30 Min. unter Rühren und Rückfluß 12,4 g Chloracetylchlorid in 50 ml abs. Dioxan. Nach 4 stündigem Erhitzen wurde die Lösung mit Kohle versetzt und filtriert. Beim Erkalten kristallisierte **74a** in gelben Nadeln aus. Aus Tetrahydrofuran filzige, gelbe Nadeln vom Schmp. 229-231° (Zers.), Ausbeute: 90% d.Th.

$C_{15}H_9Cl_2NO_2S$	Ber.	C 53,27	H 2,68	N 4,14	Cl 20,96
(338,2)	Gef.	C 53,41	H 2,53	N 4,13	Cl 20,61

In analoger Weise wurden aus den Aminoketonen **49b,c** und **55a,b** die Chloracetamido-Derivate **74b,c** und **68a,b** gewonnen.

1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon (**74b**)

Aus Dioxan gelbe Nadeln, Schmp. 220° (Zers.), Ausbeute: 82% d.Th.
IR (KBr): 1685 u. 1520 (Amid I u. II); 1625 (C=O); 1195/cm

$C_{16}H_{12}Cl\,NO_2S$	Ber.	C 60,47	H 3,86	N 4,41	Cl 11,18
(317,8)	Gef.	C 60,31	H 3,98	N 4,21	Cl 10,74

1-(N-Methyl-N-chloracetamido)-4-methyl-thioxanthon (**74c**)

Umkristallisiert aus Äthanol: blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 182-183°, Ausbeute: 75% d.Th.
IR (KBr): 1685 (Amid I), 1640/cm (C=O)

$C_{17}H_{14}Cl\,NO_2S$	Ber.	C 61,53	H 4,25	N 4,22	S 9,66
(331,8)	Gef.	C 61,27	H 4,49	N 4,16	S 9,38

1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**68a**)

Zitronengelbe Kristalle aus $CHCl_3$/Petroläther, Schmp. 196-98°, Ausbeute: 86% d.Th.

$C_{16}H_{12}ClNOS$	Ber.	C 54,94	H 3,46	Cl 10,14	N 4,00	S 9,17
(349,8)	Gef.	C 54,72	H 3,77	Cl 10,67	N 3,85	S 8,95

1-(N-Methyl-N-chloracetamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**68b**)

Farblose Nadeln aus $CHCl_3$/Petroläther, Schmp. 176-178°, Ausbeute: 81 % d.Th.

IR (KBr): 1685 (Amid I); 1290 u. 1310/cm (SO_2)

$C_{17}H_{14}ClNOS$	Ber.	C 56,12	H 3,88	N 3,85	
(363,8)	Gef.	C 56,11	H 4,15	N 3,60	

1-Jodacetamido-4-chlor-thioxanthon (**75a**)

Methode A: wurde nach der für die Darstellung der 1-Chloracetamido-Derivate angegebenen Vorschrift aus **49a** mit Jodacetylchlorid hergestellt. Ausbeute: 67% d.Th.

Methode B: 20 g **74a** wurden mit einer Lösung von 20 g getrockneten NaJ in 1,5 ltr. Aceton 60 Std. in einer Soxhlet-Apparatur extrahiert. Der gebildete feine kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser und 0,5% Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und getrocknet. Aus Tetrahydrofuran gelbe Nadeln vom Schmp. 207-208° (Zers.), Ausbeute: 90% d.Th.

IR (KBr): 1690 u. 1515 (Amid I u. II); 1625/cm (C=O)

$C_{15}H_9ClJNO_2S$	Ber.	C 41,93	H 2,11	N 3,26	S 7,46	
(429,7)	Gef.	C 42,16	H 2,18	N 3,22	S 7,49	

In analoger Weise wurden die Jodacetamido-Derivate **75b,c** und **69a,b** gewonnen.

1-Jodacetamido-4-methyl-thioxanthon (**75 b**)

Aus Dioxan/Äthanol (8:1) gelbe, verfilzte Nadeln von Schmp. 205-207° (Zers.), Ausbeute: (Methode A) 70%; (Methode B) 83%.

IR (KBr): 1690 u. 1515 (Amid I u. II); 1615/cm (C=O)

NMR (CF_3COOD): 8,25 (2H,m,$H_{2,8}$); 7,6-7,25 (4H,m); 4,12 (2H,s,CH_2); 2,35 ppm (3H,s,CH_3)

$C_{16}H_{12}JNO_2S$	Ber.	C 46,96	H 2,96	N 3,42	S 7,84	J 31,01
(409,3)	Gef.	C 47,26	H 3,16	N 3,30	S 7,62	J 30,52

1-(N-Methyl-N-jodacetamido)-4-methyl-thioxanthon (**75 c**)

Aus wässr. Äthanol blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 165-67° (Zers.); Ausbeute: (Methode B) 90% d.Th.

IR (KBr): 1680 (Amid I), 1645/cm (C=O)

NMR ($CDCl_3$): 8,4 (1H,m,H_8); 7,7-7,5 (3H,m); 7,35 (1H,d,H_2); 3,5 (2H, AB,J=10Hz,CH_2); 3,2 (3H,s,N-CH_3); 2,6 ppm (3H,s,CH_3)

$C_{17}H_{14}JNO_2S$	Ber.	C 48,24	H 3,33	N 3,30	J 29,98	
(423,3)	Gef.	C 48,22	H 3,16	N 3,25	J 28,02	

1-Jodacetamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**69 a**)

Gelbe Nadeln aus Tetrahydrofuran vom Schmp. 222-223° (Zers.)

Ausbeute: 89% d.Th. (Methode B)

$C_{16}H_{12}JNO_4S$	Ber.	C 43,55	H 2,74	N 3,17	
(441,2)	Gef.	C 43,97	H 2,65	N 3,24	

1-(N-Methyl-N-jodacetamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid **(69b)**

Nach Methode B: Zitronengelbe Nadeln aus $CHCl_3$/Petroläther vom Schmp. 187-189° (Zers.), Ausbeute: 80% d.Th.

IR (KBr): 1680 (Amid I); 1650 (C=O), 1300 u. 1310/cm (SO_2)

$C_{17}H_{14}JNO_4S$	Ber.	C 44,85	H 3,10	N 3,08
(455,2)	Gef.	C 44,66	H 3,39	N 3,00

1-Aminoacetamido-4-chlor-thioxanthon **(76a)**

5 g 1-Jodacetamido-4-chlor-thioxanthon (**75a**) wurden mit 20 ml flüssigem Ammoniak im Bombenrohr umgesetzt. Nach Abdunsten des Ammoniak wurde der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet: gelbe Nadeln aus $CHCl_3$/Petroläther. Schmp. 225-226°, Ausbeute: 95% d.Th.

IR (KBr): 3400 u. 3340 (NH_2); 1685 u. 1500 (Amid I u. II); 1620 (C=O)

$C_{15}H_{11}ClN_2O_2S$	Ber.	C 56,52	H 3,48	N 8,79
(318,8)	Gef.	C 56,71	H 3,53	N 8,83

Analog wurden aus **75b,c** und **69a,b** die Aminosäureamide **76b,c** und **70a,b** gewonnen.

1-Aminoacetamido-4-methyl-thioxanthon **(76b)**

Aus $CHCl_3$/Petroläther gelbe Nadeln vom Schmp. 187-190°C;

Ausbeute: 94% d.Th.

UV (Äthanol): λmax (εmax) 233 (18650); 261 (38000); 316 nm (7580); 404 nm (7410)

IR (KBr): 3390 u. 3330 (NH_2); 1690 (Amid I); 1615 (C=O); 1515 (Amid II)

NMR ($CDCl_3$): 8,2 (2H,m); 7,4-7,0 (4H,m); 3,5 (2H,s,CH_2); 2,3 (3H, s,CH_3); 1,7 (2H,s,NH_2); 12,9 ppm (1H,m,Amid)

$C_{16}H_{14}N_2O_2S$	Ber.	C 64,41	H 4,73	N 9,39	S 10,74
(298,4)	Gef.	C 64,13	H 4,69	N 9,26	S 10,44

1-(N-Methyl-N-aminoacetamido)-4-methyl-thioxanthon (**76 c**)

Aus Aceton gelbe Nadeln vom Schmp. 249-51°, Ausbeute: 60% d.Th.

IR (KBr): 3400 u. 3280 (NH_2), 1670 (Amid I); 1650 (C=O)

$C_{17}H_{16}N_2O_2S$	Ber.	C 65,36	H 5,16	N 8,97
(312,4)	Gef.	C 65,50	H 5,16	N 8,92

1-Aminoacetamido-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid (**70 a**)

Aus Dioxan gelbe Nadeln vom Schmp. 168-70°, Ausbeute: 85% d.Th.

IR (KBr): 3400 u. 3340 (NH_2); 3210 (NH); 1695 u. 1505 (Amid I und II); 1650 (C=O)

NMR ($CDCl_3$): 8,96 (1H,d,J=8Hz,H_2); 8,4-7,5 (5H,m); 3,6(2H,s,CH_2); 2,83 (3H,s,CH_3); 1,76 (2H,s,NH_2 austauschbar); 12,76 ppm (1H,m,Amid-NH, austauschbar)

$C_{16}H_{14}N_2O_4S$	Ber.	C 58,17	H 4,27	N 8,48	
(330,4)	Gef.	C 58,70	H 4,58	N 8,13	

1-(N-Methyl-N-aminoacetamido)-4-methyl-thioxanthon-10,10-dioxid **(70 b)**

Aus wässrig. Dimethylformamid orangegelbe Nadeln. Die Verbindung zeigt Thermochromie: bei 230° wird sie dunkelrot. Schmp. 262°, Ausbeute: 60% d.Th.

IR (KBr): 3400 u. 3300 (NH_2); 1680 (Amid); 1660 (C=O); 1305 und 1295/cm (SO_2)

$C_{17}H_{16}N_2O_4S$	Ber.	C 59,29	H 4,68	N 8,13	
(344,4)	Gef.	C 59,38	H 5,12	N 8,06	

1-Phthalamidoacetamido-4-methyl-thioxanthon (**77**)

aus **75 b**

390 mg des Jodacetamido-Derivates **75 b** und 180 mg Phthalimid-Kalium wurden 24 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten filtrierte man vom Rückstand ab und versetzte das Filtrat mit Äthanol. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 294-95° (Zers.); Ausbeute: 20% d.Th.

IR (KBr): 1782 u. 1725 (Phthalimid); 1630/cm (C=O)

NMR (CF_3COOD): 8,6-7,4 (10H,m,Aromaten); 4,9 (2H,m,CH_2); 2,4 ppm (3H,s,CH_3)

$C_{24}H_{16}N_2O_4S$	Ber.	C 67,27	H 3,76	N 6,54
(428,5)	Gef.	C 66,89	H 3,65	N 6,71

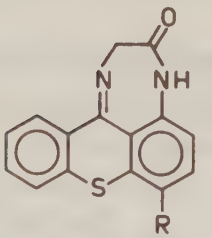
aus **76 b**

200 mg des Aminoacetamido-Derivates **76 b** und 100 mg Phthalsäure-dichlorid in 30 ml wasserfreiem Benzol wurden bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung (4 Std.) unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten filtrierte man das ausgefallene Hydrochlorid von **76 b** ab (Schmp. 243-250° unter Zers.). Aus dem Filtrat kristallisierte **77** auf Zusatz von Petroläther in gelben Nadeln aus. Schmp. 286-292° (Zers.); Ausbeute: 20% d.Th.

Die IR-Spektren der nach a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch.

7-Chlor-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on

(78 a)



a: R = Cl
b: R = CH_3

Eine Suspension von je 4,0 g **76 a** und Pyridinhydrochlorid in 400 ml wasserfreiem Pyridin wurde solange unter Rühren und Rückfluß erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden war (ca. 24 Std.). Diese engte man in Vak. ein, nahm den Rückstand in Chloroform auf und schüttelte die Suspension zunächst mit Wasser, dann mit 200 ml Wasser und 8 ml 10% Salzsäure und schließlich mit 10% Natriumbicarbonat-Lösung aus. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Chlorbenzol oder Pyridin umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 294-296° (Zers.), Ausbeute: 70% d.Th.

UV (Methanol): λ max (ε max): 227 (32400); 253 (24000); 359 (5500) nm

$C_{15}H_9ClN_2OS$	Ber.	C 59,90	H 3,02	N 9,31	S 10,66	Cl 11,79
(300,8)	Gef.	C 59,99	H 3,01	N 9,46	S 10,69	Cl 12,05

Analog wurde aus **76 b** das Diazepinon **78 b** gewonnen.

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on

(78 b)

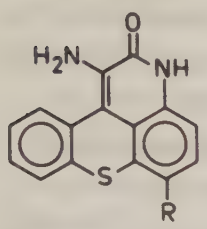
Aus $CHCl_3$/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 254-256° (Zers.); Ausbeute: 80% d.Th.

UV (Äthanol): λ max (ε max): 229 (25800); 252 (23400); 359 (5100)nm

$C_{16}H_{12}N_2SO$	Ber.	C 68,55	H 4,32	N 9,99	S 11,44
(280,3)	Gef.	C 68,82	H 4,42	N 9,87	S 11,20
	Mol. Gew. 280 (Massenspektrum)				

1-Amino-6-methyl-2,3-dihydro-thioxantheno(1,9-cb)-pyridin-2-on

(79)



79 R=CH_3

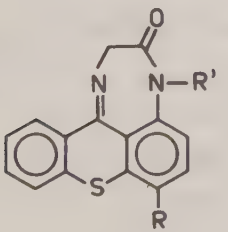
1 g **76b** in 100 ml Pyridin wurden ohne Zusatz von Pyridinhydrochlorid 24 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. verblieb ein brauner Rückstand, der in Chloroform aufgenommen und mit 100 ml 1% Salzsäure extrahiert wurde. Aus der wässrigen Lösung schied sich nach Zugabe von Ammoniak das nicht umgesetzte Amin **76b** (70%) aus.

Die Chloroform-Phase wurde getrocknet, eingeengt, der Rückstand mit wenig Chloroform versetzt und filtriert. Nach Zugabe von Petroläther schied sich aus dem Filtrat das Diazepinon **78b** ab (10%). Der in Chloroform unlösliche Rückstand ließ sich aus Dioxan umkristallisieren und lieferte das Pyridothioxanthen **79** in 8 prz. Ausbeute. Gelbe Nadeln vom Schmp. 326-328° (Zers.).

MS : m/e 280,279,278,264,261,251,248,247,224,140,1325,44,18

$C_{16}H_{12}N_2OS$	Ber.	C 68,55 H 4,32
(280,4)	Gef.	C 67,94 H 4,23
	Mol. Gew.	280 (Massenspektrum)

Darstellung der N - 4 - Alkyldiazepinone **80 a – c**



	R	R'
80 a	Cl	CH_3
b	CH_3	CH_3
c	CH_3	C_2H_5

4-Methyl-7-chlor-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on (**80a**)

600 mg **78a** wurden zu einer Lösung von 51 mg Natrium in 5 ml abs. Methanol gegeben. Das Gemisch erwärmte man 10 Min. auf 40° und entfernte anschließend das Methanol i.Vak. Der Rückstand wurde in 20 ml Dimethylformamid gelöst, mit 2 g Methyljodid versetzt und 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend engte man i.Vak. ein, nahm den Rückstand in Chloroform auf und extrahierte mehrmals mit Wasser. Die organische Phase wurde getrocknet, i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Plättchen vom Schmp. 166° (Zers.), Ausbeute: 60% d.Th.

UV (Methanol): λmax (ε max): 229 (33800); 256 (24000); 359 (5400)nm

IR (KBr): 1690 (Amid I), 1605,1450/cm

$C_{16}H_{11}ClN_2OS$	Ber.	C 61,05 H 3,52 N 8,90
(314,8)	Gef.	C 61,11 H 3,82 N 8,84
		Mol. Gew. 314 (Massenspektrum)

In gleicher Weise konnte **78b** mit Methyl-oder Äthyljodid in die N_4-Alkylderivate **80b,c** überführt werden.

4,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on (**80b**)

Auswässrigem Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 160-162°;

Ausbeute: 75% d.Th.

UV (Methanol): λmax (ε max): 229 (20000); 253 (22800); 354 (4900) nm

IR (KBr): 1695 u. 1630 (Amid I), 1605, 1460/cm

$C_{17}H_{14}N_2OS$	Ber.	C 69,36 H 4,79 N 9,52
(294,4)	Gef.	C 69,35 H 4,82 N 9,53

4-Äthyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on (**80 c**)

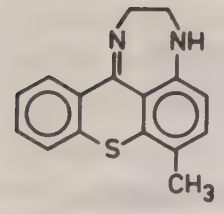
Aus Aceton/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 113-115° (Zers.)

UV (Methanol: λmax (ε max): 229 (257000); 252 (23400); 357 (5100) nm

IR (KBr): 1680 (Amid I) 11605, 1460/cm

$C_{18}H_{16}N_2OS$	Ber.	C 70,10	H 5,23	N 9,08
(308,4)	Gef.	C 70,29	H 5,10	N 8,96

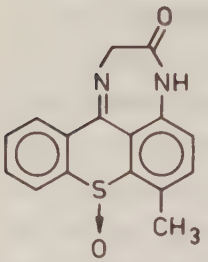
7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin (**81**)



Eine Lösung von 560 mg des Diazepinons **78 b** in 25 ml absol. Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Min. tropfenweise zu einer lebhaft gerührten Suspension von 200 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Tetrahydrofuran gegeben. Anschließend erhitzte man 5 Min. unter Rückfluß, wobei die Suspension rotbraun wurde. Nach dem Erkalten setzte man 10 ml Äthylacetat und 50 ml Äther zu, filtrierte und engte das Filtrat i.Vak. ein. Der Rückstand kristallisierte aus Ligroin in langen gelben Nadeln, die sich beim Stehen an der Luft bald rot anfärbten. Schmp. 164°; Ausbeute: 60% d.Th.

$C_{16}H_{14}N_2S$	Ber.	C 72,15	H 5,30	N 10,52	S 12,04
(266,4)	Gef.	C 72,31	H 5,58	N 10,44	S 11,84

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-8-oxid (**82**)



Zu einer auf -18° abgekühlten Lösung von 140 mg **78 b** in 50 ml Chloroform gab man eine Lösung von 85 mg m -Chlorperbenzoesäure in Chloroform. Nach Stehen über Nacht bei -18° wurde zweimal mit 5% Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und mit Petroläther versetzt: **82** kristallisierte in farblose Nadeln aus. Schmp. 272° (Zers.), Ausbeute: 80% d.Th.

UV (Methanol): λmax (ε max): 229 (34800); 295 (4600); 346 (4100) nm

$C_{16}H_{12}N_2O_2S$	Ber.	C 64,85	H 4,08	N 9,45	S 10,24
(296,4)	Gef.	C 64,67	H 4,23	N 9,28	S 10,82

4,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-8-oxid (**83**)

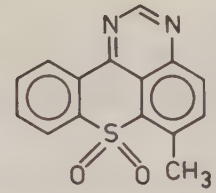
wurde analog der zur Darstellung von **82** angegebenen Vorschrift aus 90 mg **80 c** und 50 mg m-Chlorperbenzoesäure gewonnen.

Aus Chloroform/Petroläther farblose Prismen Schmp. 240-252°(Zers.), Ausbeute: 60% d.Th.

Das Dünnschichtchromatogramm zeigte, daß die Verbindung mit dem Sulfon **72** verunreinigt ist.

$C_{17}H_{14}N_2O_2S$	Ber.	C 65,79	H 4,55	
(310,4)	Gef.	C 65,37	H 4,43	

6-Methyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-7,7-dioxid (**84**)



a) aus **55a**

Eine Suspension des Aminoketons **55a** in 10 ml Formamid und 3 ml Ameisensäure wurde 45 Min. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten fügte man 100 ml Wasser hinzu und nutschte den gelb kristallinen Niederschlag ab. Das nicht umgesetzte Aminoketon wurde durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (neutral, "Woelm", Elution mit Chloroform) abgetrennt. Die erste Fraktion lieferte nach Einengen auf Zugabe von Petroläther 300 mg (29%) **84** in farblosen Nadeln vom Schmp. 219-220°.

UV (Äthanol): λmax (εmax): 234 (34800); 295 (7250); 344 (13000)nm

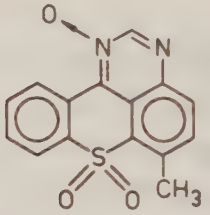
$C_{15}H_{10}N_2O_2S$	Ber.	C 63,82	H 3,57	N 9,92
(282,3)	Gef.	C 63,59	H 3,68	N 9,62

b) aus **85**

Eine Lösung von 300 mg **85** und 1 ml Phosphortrichlorid in 40 ml Chloroform wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Aus $CHCl_3$/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 218°, Ausbeute: 80% d.Th.

Die IR-Spektren der nach a) und b) erhaltenen Produkte sind identisch.

6-Methyl-thioxantheno(1,9-de)-pyrimidin-1,7,7-trioxid (**85**)



Eine Suspension von 2 g des Isomerengemisches **56** in 20 ml Ameisensäure wurde 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend destillierte man i. Vak. die Hälfte des Lösungsmittels ab und neutralisierte unter Kühlen mit 5% Natronlauge. Der Rückstand wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Chromatographie an Aluminiumoxid (neutral, "Woelm", Elution mit Chloroform) erhielt man **85** in reiner Form. Aus Chloroform/Petroläther nach längerem Stehen braungelbe Nadeln vom Schmp. 228-229°; Ausbeute: 25% d.Th.
UV (Äthanol): λmax (ε max): 250 (15800); 316 (3400) nm
MS.: M^+298 (Basis-Peak), 282 (M^+-16), 265,241,234,233,225,205,192

$C_{15}H_{10}N_2O_3S$	Ber.	60,39	H 3,37	N 9,39
(298,3)	Gef.	60,37	H 3,43	N 9,30
	Mol. Gew. 298 (Massenspektrum)			

L E B E N S L A U F

Am 11.5. 1939 wurde ich als Sohn des Diplom-Ingenieurs Josef Dusemund und seiner Ehefrau Elfriede geb. Stempel in München geboren.

Von 1946 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Geesthacht/Elbe, anschließend von 1952 - 1954 die dortige Oberschule und von 1954 bis zur Reifeprüfung am 22.2.1960 das Leibniz-Gymnasium in Hannover.

In der Olympia-Apotheke Hannover absolvierte ich vom 1. April 1960 bis zum 31. März 1962 das Pharmaziepraktikum und bestand am 28.1.1962 die pharmazeutische Vorprüfung.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Technischen Hochschule Hannover das Studium der Chemie und ging im Wintersemester 1963 an die Freie Universität Berlin, um Pharmazie zu studieren.

Am 3.11.1965 schloß ich das Studium mit der pharmazeutischen Prüfung ab.

Nach halbjähriger Tätigkeit in der Gertruden-Apotheke in Berlin-Lichterfelde begann ich im Juni 1966 unter Anleitung von Herrn Prof.Dr.F. Eiden am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin mit der vorliegenden Dissertation. Gleichzeitig wurde ich als Wissenschaftlicher Hilfsassistent an der Freien Universität angestellt. Seit dem 1.9.1969 bin ich als Wissenschaftlicher Assistent tätig.